

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Februar 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/015737 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 471/04**,
A61K 31/496

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/008240

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. Juli 2005 (29.07.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 037 445.7 2. August 2004 (02.08.2004) DE
04018251.1 2. August 2004 (02.08.2004) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **SCHWARZ PHARMA AG** [DE/DE]; Alfred-Nobel-
Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GMEINER, Peter**
[DE/DE]; Sebalder Forstweg 24, 91054 Buckenhof (DE).
HÜBNER, Harald [DE/DE]; Reuendorfer Weg 7, 91336
Heroldsbach (DE). **BETTINETTI, Laura** [IT/IT]; Via del
Ponte 54A, I-50053 Empoli (IT). **SCHLOTTER, Karin**
[DE/DE]; Spitalgasse 5, 86732 Oettingen (DE).

(74) Anwalt: **DRESSEN, Frank**; Schwarz Pharma AG, Al-
fred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO
Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priori-
tät einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17
Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

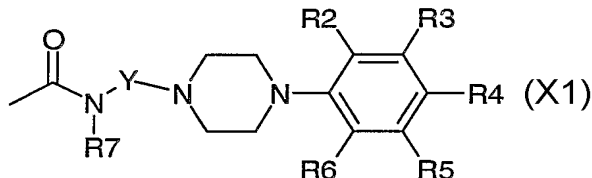
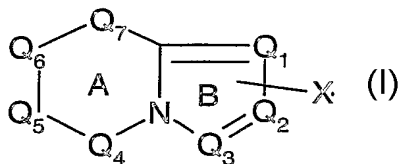
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOLIZINE CARBOXAMIDES AND THE AZA AND DIAZA DERIVATIVES THEREOF

(54) Bezeichnung: CARBOXAMIDE DES INDOLIZINS UND SEINER AZA- UND DIAZADERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to neuroreceptor-active carboxamide-substituted indolizine derivatives of general formula (I) wherein X represents a group of general formula (X1).

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neurorezeptoraktive Carboxamid-substituierte Indolizin-Derivate der allgemeinen Formel (I) wobei X eine Gruppe mit der allgemeinen Formel (X1) repräsentiert.

WO 2006/015737 A1

Carboxamide des Indolizins und seiner Aza- und DiazaderivateBeschreibung

5 Dopamin gilt als wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung vermittelt Dopamin durch Bindung an fünf verschiedene Dopaminrezeptoren. Diese lassen sich aufgrund ihrer Morphologie und ihrer Art der Signalübertragung in die Klassen D1-like (D1 und D5) sowie D2-like (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) einteilen (Neve, K.A. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, 1997). Vor allem die Subtypen der D2-Familie
10 spielen bei der Regulation zentralnervöser Vorgänge eine wichtige Rolle. Während die D2-Rezeptoren überwiegend in den Basalganglien exprimiert werden und dort an der Kontrolle und Modulation neuromotorischer Schaltkreise beteiligt sind, befinden sich D3-Rezeptoren vor allem im mesolimbischen System, in dem emotionale und kognitive Vorgänge gesteuert werden. Störungen in der Signaltransduktion dieser Rezeptoren
15 führen zu zahlreichen neuropathologischen Veränderungen, die zum Teil schwerwiegende Erkrankungen hervorrufen. Somit stellt insbesondere der D3-Rezeptor ein vielversprechendes Target für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder der unipolaren Depressionen, von Bewusstseinsstörungen sowie zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten wie
20 dem Parkinsonismus und den im Zuge einer Langzeittherapie auftretenden Dyskinesien, aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23*, 151-153, Joyce, J.N. *Pharmacol. Ther.* **2001**, *90*, 231-259) dar. Anzustreben ist dabei ein möglichst D3-Rezeptor-selektives Bindungsprofil für solche Wirksubstanzen. Je nach intrinsischer Aktivität (voller Agonist, partieller Agonist,
25 Antagonist oder inverser Agonist) können solche Liganden stimulierend, modulierend oder auch hemmend auf das pathologisch veränderte Dopamin-Signaltransduktionssystem Einfluß nehmen und somit zur Therapie dieser Erkrankungen eingesetzt werden.

Verbindungen mit Arylpiperazin-Struktur sind bereits als dopaminrezeptoraktive Liganden
30 beschrieben worden (Robarge, M.J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3175-3186). Weiterhin sind Benzamide und Naphthamide mit Arylpiperazin-Partialstruktur als Liganden von Dopaminrezeptoren bekannt (Perrone, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4903-4909; EP 0 779 284 A1). Vor kurzer Zeit wurden auch Heteroarenamide als D3-Rezeptor-aktive Verbindungen beschrieben (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597,
35 Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5727-5735, WO 2004004729 A1). Kürzlich wurde außerdem von einem Phenylpiperazinylnaphthamid als selektiver D3-Partialagonist

-2-

berichtet, der im Tiermodell hoffnungsvolle Aktivitäten zeigt, die für die Behandlung der Kokainsucht eingesetzt werden könnten (Pilla, M. et al. *Nature* **1999**, *400*, 371-375). Darüber hinaus konnte aufgrund der charakteristischen Eigenschaften dieser Verbindung eine Aufhebung der bei einer Langzeittherapie des Parkinsonismus mit dem Arzneistoff L-DOPA verursachten schweren Bewegungsanomalien (Dyskinesien) erzielt werden (Bezard, E. et al. *Nature Med.* **2003**, *9*, 762-767). Neueste Literatur beschreibt die neuroprotektive Wirkung D3-selektiver Partialagonisten gegen MPTP-induzierten Neuronenverlust bei Mäusen als murines Modell des Parkinsonismus (Boeckler, F. et al. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *6*, 1025-1032).

Aus der Reihe der Arylpiperazinylheteroarencarboxamide sind vor allem Strukturbeispiele mit sauerstoff-, schwefel- oder stickstoffhaltigen Heteroarencarbonsäurekomponenten beschrieben (ES 2027898; EP 343 961; US 3646047; US 3734915; WO 2004/024878; Leopoldo, M. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5727-5735, WO 2004004729 A1). Indolizin-substituierte Liganden werden in diesen Referenzen nicht offenbart.

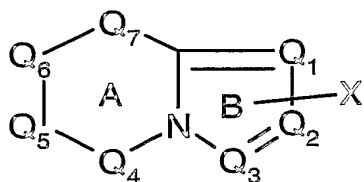
Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597 beschrieben erstmals einige wenige Pyrazolo[1,5-a]pyridine mit Affinität zum D3-Rezeptor. Andere Indolizin-substituierte Liganden sind hingegen bisher nicht bekannt.

Wir haben im Rahmen unserer Struktur-Wirkungsuntersuchungen von Dopaminrezeptorliganden neue Verbindungen der Formel (I) - (IX) entdeckt. Diese zeigten bei *in vitro* Untersuchungen besonders hohe Affinität und selektive Bindungseigenschaften am D3-Rezeptor. Einige Verbindungen weisen zudem auch bemerkenswerte Affinität zu serotonergen Rezeptoren, insbesondere zum 5-HT_{1a}-Rezeptor auf.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen könnten somit wertvolle Therapeutika zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, wie beispielsweise Schizophrenie oder verschiedenen Arten der Depression, zur Neuroprotektion bei neurodegenerativen Erkrankungen, bei Suchterkrankungen, Glaukoma, kognitiven Störungen, Restless Leg Syndrom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Autismus, bei idiopathischen oder Medikamenten-induzierten extrapyramidalmotorischen Bewegungsstörungen, z.B. Akathisie, Rigor, Dystonie und Dyskinesien sowie verschiedenen Erkrankungen des Urogenitaltraktes darstellen.

Gegenstand dieser Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,

-3-



Formel I

in der bedeuten:

5 A ist ein gesättigter oder aromatischer 6-gliedriger Ring;

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring;

das aus A+B gebildete Heteroaren weist insgesamt höchstens drei N-Atome und genau
10 eine Gruppe X auf;

Q1, Q2 und Q3 sind jeweils unabhängig voneinander N, CH oder C-R1;

Q4 ist N-R, CH-R1' oder C-R1R1';

15

Q5, Q6 und Q7 sind unabhängig voneinander CH-R1' oder C-R1R1';

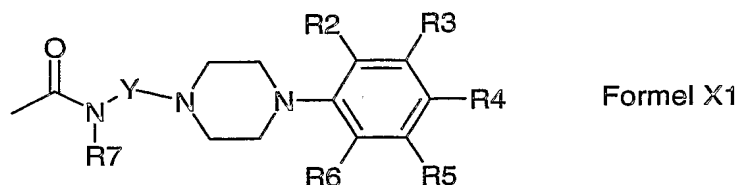
R1 ist jeweils ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl,
Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl,
20 Alkyloxy-carbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino,
Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

R1' fehlt, wenn Ring A aromatisch ist oder ist Wasserstoff, wenn Ring A gesättigt ist;

25 R fehlt, wenn Ring A aromatisch ist oder ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl,
Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkyl und Phenylsulfonyl, wenn Ring A gesättigt ist;

X ist eine an ein C-Atom eines aromatischen Rings A oder B gebundene Gruppe der
allgemeinen Formel X1

-4-



wobei gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den

5 Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe

10 Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste

15 R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können;

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl;

in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptable Salze sowie möglicher

20 Enantiomere und Diastereomere,

mit der Maßgabe, daß ausgenommen sind,

(a) Verbindungen, in denen der Heterozyklus ein Pyrazolo[1,5-a]pyridin ist,

25 insbesondere wenn dieses als einzigen Substituenten die Gruppe X, aber keinen Substituenten R1 trägt, wobei für X gilt: R2 = Methoxy; R3, R4, R5, R6 und R7 sind jeweils Wasserstoff und

(i) Y = Ethylen, n-Propylen oder n-Butylen oder

(ii) Y = n-Pentylen und X ist in 2- oder 3-Position mit dem Pyrazolo[1,5-a]pyridin-Kern verknüpft

-5-

- (b) Die Verbindung N-4-(4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-7-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie weiter oben definiert, kann die Gruppe X grundsätzlich mit jedem zur Bindung geeigneten, ringbildenden Kohlenstoff eines aromatischen Rings A oder B verknüpft sein. Ist A ein gesättigter Ring, ist X an ein Kohlenstoffatom des Rings B gebunden. Die Bedeutung der Gruppen Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6 und Q7 in Formel I, wie weiter oben beschrieben, ist dementsprechend erfindungsgemäß so zu verstehen, dass eines der von den Gruppen Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6 und Q7 umfassten ringbildenden Kohlenstoffe eines aromatischen Rings mit der Gruppe X substituiert ist und die Gruppe C-X bildet.

Der Begriff „gesättigter Ring A“ und grammatikalische Äquivalente dieses Begriffs bedeuten in der vorliegenden Patentanmeldung, dass der Ring A maximal gesättigt ist, das heißt, alle ringbildenden Atome des Rings A, die nicht gleichzeitig Teil des aromatischen Rings B sind, sind vollständig gesättigt.

In einer Ausführungsform der Erfindung weisen die beiden Ringe A und B neben der Gruppe X höchstens 4, 3, 2 oder 1 Substituenten R1 auf oder sind abgesehen von der Gruppe X unsubstituiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Substituenten R1 des Heteroarens in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII und IX ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio, unsubstituiertes C2-C6 Alkinyl, unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy, -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, -C(O)-Phenyl, wobei das Phenyl jeweils unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist, C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, C1-6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-6 Alkylsulfonylamino, insbesondere Methansulfonylamino.

-6-

Der Substituent Q4 in Ring A steht je nach Sättigungsgrad des Rings A für N-R, CH-R1' oder C-R1R1'. In einem gesättigten Ring A steht R1' für Wasserstoff und Q4 ist ausgewählt aus NR, CH₂ und CH-R1, wobei R bevorzugt ausgewählt ist aus Wasserstoff, Phenylalkyl und Phenylsulfonyl und wobei R1 die Bedeutung hat wie weiter oben definiert. In einem aromatischen Ring A fehlen die Substituenten R und R1'; Q4 ist dann ausgewählt aus N, CH und C-R1. Umfasst Q4 ein Stickstoffatom, ist dieses bevorzugt ungeladen.

R2, R3, R5 und R6 sind in den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII und IX bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio, unsubstituiertes C2-C6 Alkinyl, unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenyl, unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy, -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, -C(O)-Phenyl, Phenylalkyloxy oder Phenylalkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl jeweils unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist, C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, C1-6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-6 Alkylsulfonylamino, insbesondere Methansulfonylamino, oder zwei benachbarte Reste R2, R3, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring,

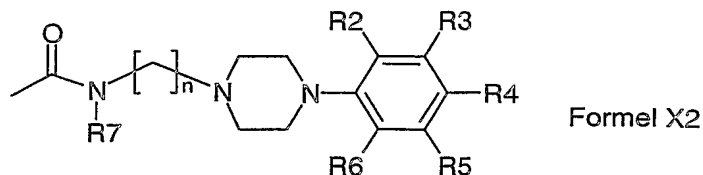
während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Y in den erfindungsgemäßen Verbindungen eine Kette $-(CH_2)_p-Z-(CH_2)_o-$, wobei Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, und wobei p und o unabhängig voneinander ausgewählt sind aus 0, 1 und 2 und zusammen einen Wert von höchstens 2 oder 1 ergeben oder beide 0 sind.

-7-

Y ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5 , ganz besonders bevorzugt mit $n=4$ oder 5 . X stellt somit besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2

5



dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

10

In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

15 In einer anderen bevorzugten Ausführungsform steht wenigstens einer der beiden Reste R2 und R3 für einen von Wasserstoff abweichenden Substituenten, insbesondere für Alkyl, Phenyl, Alkyloxy, Phenylalkyloxy, Alkylthio, Trifluoromethyl, Cyano, eine Nitrogruppe oder ein Halogen, insbesondere Methyl, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy, Methylmercapto, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt sind R2 und R3 beide
20 Halogen, ganz besonders bevorzugt Chlor, während die Reste R4, R5 und R6 in den erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. in Formel X1 und Formel X2 jeweils für Wasserstoff stehen.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist, insbesondere wenn der
25 Heterozyklus ein Pyrazolo[1,5-a]pyridin ist, einer der beiden Substituenten R2 oder R3 ausgewählt aus Alkyl, Phenyl, Alkyloxy, Phenylalkyloxy, Alkylthio, Trifluoromethyl, Cyano, eine Nitrogruppe oder ein Halogen, insbesondere Methyl, Methoxy, Ethoxy, Benzyloxy, Methylmercapto, Trifluormethyl, Cyano, Nitro, Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt sind R2 und R3 beide Halogen, ganz besonders bevorzugt Chlor.

30

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden in den Verbindungen der allgemeinen Formel I zwei benachbarte Substituenten ausgewählt aus R2, R3, R5 und R6, und insbesondere die Substituenten R2 und R3 gemeinsam mit dem Phenylrest, an

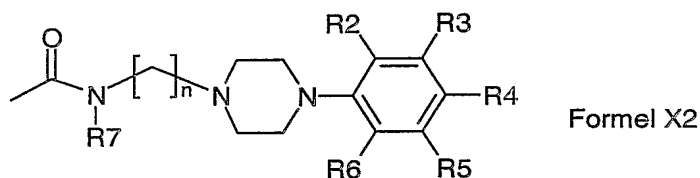
-8-

den sie gebunden sind, ein Chroman oder Dihydrobenzofuran, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen

5 Formel I, wobei gilt:

- (a) die beiden Ringe A und B des Heteroarens weisen neben der Gruppe X höchstens 2 Substituenten R1 auf
- (b) R7 ist Wasserstoff
- 10 (c) X stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und

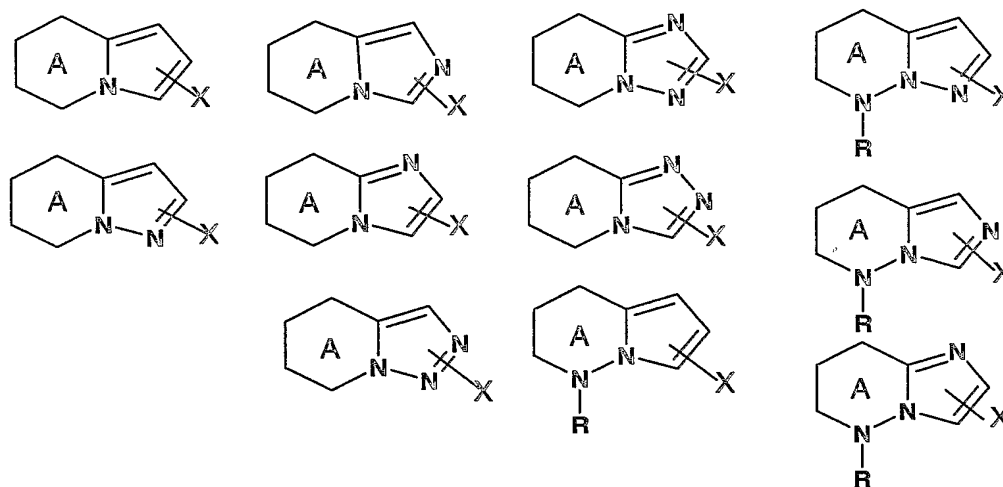
- 15 (d) R2, R3, R5 und R6 sind bevorzugt und jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Cyano, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyl, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkyloxy, unsubstituiertes oder mit Hydroxy substituiertes C1-C6 Alkylthio, unsubstituiertes C2-C6 Alkynyl, unsubstituiertes oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einem oder mehreren Methoxygruppen substituiertes Phenoxy, -C(O)-C1-C6 Alkyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, -C(O)-Phenyl, Phenylalkyl, Phenylalkyloxy oder Phenylalkyloxycarbonyl, wobei das Phenyl jeweils unsubstituiert oder mit Fluor, Chlor oder Brom und/oder mit einer oder mehreren Methoxygruppen substituiert ist, C1-C6 Alkyloxycarbonyl, wobei das Alkyl unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert ist, C1-6 Alkylaminosulfonyl, insbesondere Methylaminosulfonyl und C1-6 Alkylsulfonylamino, insbesondere Methansulfonylamino, oder zwei benachbarte Reste R2, R3, R5 und R6 bilden gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring;
- 20
- 25
- 30 (e) R4 repräsentiert Wasserstoff;

-9-

unter der Maßgabe daß, wie weiter oben beschrieben, einige Verbindungen per Proviso ausgenommen sind.

Beispiele für erfindungsgemäße Indolizin-Derivate der allgemeinen Formel I sind:

5



wobei gilt:

der Ring A ist jeweils gesättigt oder aromatisch;

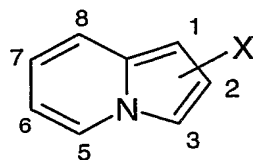
10

die ringbildenden C-Atome der Ringe A und B können jeweils unabhängig voneinander mit R1 substituiert sein;

R, R1 und X haben die Bedeutung wie weiter vorstehend beschrieben.

15

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel II



Formel II

in der bedeuten:

20

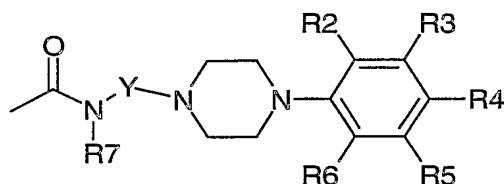
der Indolizin-Kern kann in den Positionen 1-3 und 5-8, wie in Formel II dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten R1

-10-

tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

5

X ist mit einer beliebigen Position 1-3 oder 5-8 des Indolizins verknüpft und stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar



Formel X1

worin gilt:

10

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

15

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können; wobei R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

20

25

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Heteroaren in Formel II bis auf die Gruppe X unsubstituiert oder trägt in den Positionen 1 und/oder 2 einen oder mehrere Reste R1, wie weiter oben definiert, insbesondere Cyano oder Alkyl, z.B. Methyl.

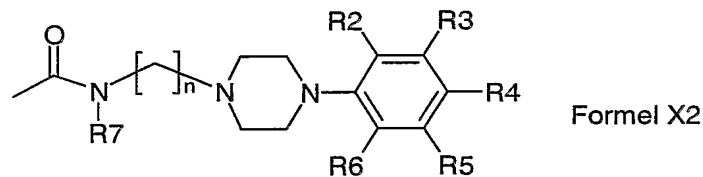
30

-11-

Bevorzugt ist der Substituent X mit der 1,2 und 3-Position des Indolizins (Formel II) verknüpft.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist Y in den Verbindungen der allgemeinen Formel II eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, wobei Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl und wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1 oder 2 haben und bevorzugt beide zusammen einen Wert von höchstens 2 oder 1 aufweisen oder beide 0 sind.

- 10 Y ist in in den Verbindungen der allgemeinen Formel II bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5, ganz besonders bevorzugt mit $n=4$ oder 5. X stellt somit in Formel II besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



15

dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

- 20 R7 ist bevorzugt Wasserstoff.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel II eine C1-6 Alkyloxygruppe, z.B. ein Methoxy oder ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt

- 25 Wasserstoff repräsentiert.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform steht wenigstens einer der beiden Reste R2 und R3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel II für einen von Wasserstoff abweichenden Substituenten, insbesondere für Halogen oder C1-6 Alkyloxy, während die

- 30 Reste R4, R5 und R6 in Formel II jeweils für Wasserstoff stehen.

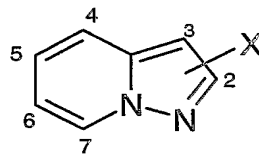
In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist einer der beiden Substituenten R2 oder R3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel II eine C1-6 Alkyloxygruppe,

-12-

insbesondere Methoxy, oder ein Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt sind R2 und R3 beide Halogen, ganz besonders bevorzugt Chlor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden in den Verbindungen der allgemeinen Formel II zwei benachbarte Substituenten ausgewählt aus R2, R3, R5 und R6, und insbesondere die Substituenten R2 und R3 gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, ein Chroman oder Dihydrobenzofuran, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

- 10 Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindung mit der Formel III

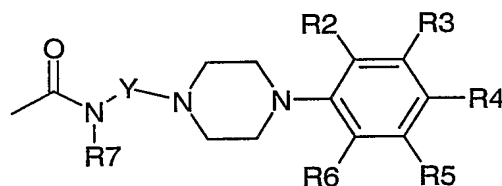


Formel III

in der bedeuten:

- 15 der Pyrazolo[1,5-a]pyridin-Kern kann in den Positionen 2-7, wie in Formel III dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten R1 tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, 20 Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

X ist mit einer beliebigen Position 2-7 des Pyrazolo[1,5-a]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar



Formel X1

25

worin gilt:

-13-

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R₂, R₃, R₄, R₅ und R₆ gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings, an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können, wobei R₄ bevorzugt Wasserstoff repräsentiert;

R₇ ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

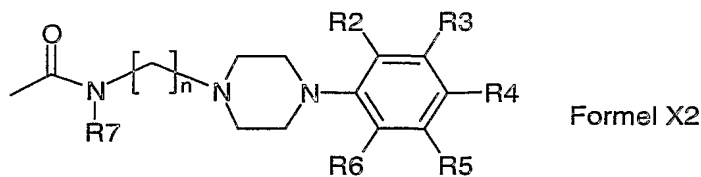
Bevorzugt ist die Gruppe X mit den Positionen 2, 5 oder 6 des Pyrazolo[1,5-a]pyridins der Formel III verbunden.

In einer Ausführungsform ist der Pyrazolo[1,5-a]-pyridin-Kern in mindestens einer der Positionen 5 oder 6 substituiert. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung trägt das Pyrazolo[1,5-a]pyridin in Position 5 einen Methoxy- oder CF₃-Rest und/oder in Position 6 ein Halogenatom, insbesondere wenn X an Position 2 des Heteroarens gebunden ist.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist der Pyrazolo[1,5-a]-pyridin-Kern in den Verbindungen der allgemeinen Formel III abgesehen vom obligatorischen Substituenten X unsubstituiert, insbesondere wenn X an den Positionen 5 oder 6 des Heteroarens gebunden ist.

Y ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel III bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit q=2, 3, 4 oder 5, ganz besonders bevorzugt mit n=4 oder 5. Die Gruppe X stellt daher in Formel III besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X₂

-14-



dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

5

R7 ist bevorzugt Wasserstoff.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel III ein Alkyl (insbesondere Methyl), Phenyl, Alkyloxy (insbesondere Methyloxy und Ethyloxy), Phenylalkyloxy (insbesondere Phenyloxy), Alkylthio (insbesondere Methylthio), Trifluoromethyl, Cyano oder eine Nitrogruppe oder ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

10

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform steht wenigstens einer der beiden Reste R2 und R3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel III für einen von Wasserstoff abweichenden Substituenten, insbesondere für Halogen, Alkyl (insbesondere Methyl), Phenyl, Alkyloxy (insbesondere Methyloxy und Ethyloxy), Phenylalkyloxy (insbesondere Benzyloxy), Alkylthio (insbesondere Methylthio), Trifluoromethyl, Cyano oder Nitro, während die Reste R4, R5 und R6 jeweils für Wasserstoff stehen.

15

20

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R4 Wasserstoff und einer der beiden Substituenten R2 oder R3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel III ein Halogen, Alkyl (insbesondere Methyl), Phenyl, Alkyloxy (insbesondere Methyloxy und Ethyloxy), Phenylalkyloxy (insbesondere Benzyloxy), Alkylthio (insbesondere Methylthio), Trifluoromethyl, Cyano oder Nitro, insbesondere Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt sind R2 und R3 beide Halogen oder Alkyl, ganz besonders bevorzugt Chlor oder Methyl.

25

In einer Ausführungsform der Erfindung steht R2 in den Verbindungen der allgemeinen Formel III für eine C1-6 Alkyloxygruppe, insbesondere für Methoxy, vorausgesetzt

30

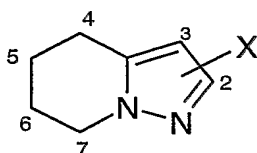
-15-

- (a) mindestens einer der Substituenten R3, R5, R6 und R7 repräsentiert einen von Wasserstoff abweichenden Rest und/oder
- (b) der Pyrazolo[1,5-a]pyridin-Kern ist mit mindestens einem Substituenten R1 substituiert.

5

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist R2 kein Methoxy. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist R2 in den Verbindungen der allgemeinen Formel III kein Alkyloxy.

- 10 In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung bilden in den Verbindungen der allgemeinen Formel III zwei benachbarte Substituenten ausgewählt aus R2, R3, R5 und R6, und insbesondere die Substituenten R2 und R3 gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, ein Chroman oder Dihydrobenzofuran.
- 15 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind Verbindungen mit der allgemeinen Formel IV,



Formel IV

in der bedeuten:

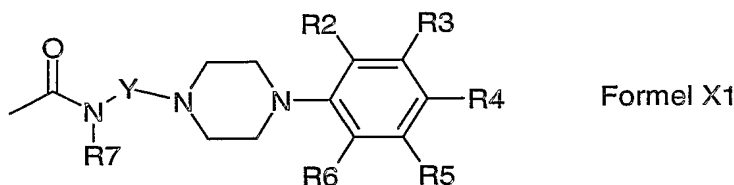
20

der Tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-Kern kann in den Positionen 2-7 wie in Formel IV dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten R1 tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen,

25 Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

-16-

X ist bevorzugt mit Position 2 oder 3 des Tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar



5

worin gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den
 10 Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

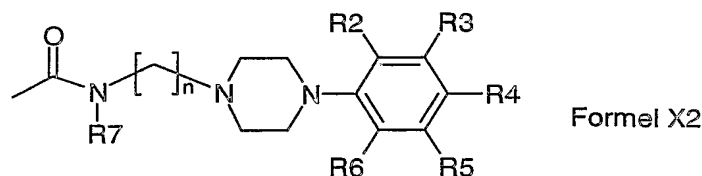
R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe
 15 Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie
 20 gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können, wobei R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert;

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

25 In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Heteroaren in Formel IV bis auf die Gruppe X unsubstituiert oder trägt in den Positionen 5 und/oder 6 einen oder mehrere Reste R1, wie weiter oben definiert, insbesondere Alkyl, z.B. Methyl.

Y ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV bevorzugt eine
 30 Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5, ganz besonders

bevorzugt mit $n=4$ oder 5 . Besonders bevorzugt stellt X somit in Formel IV eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



5

dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

Bevorzugt ist R7 Wasserstoff.

10

In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV eine C1-6 Alkyloxygruppe, insbesondere Methoxy, oder ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor.

15

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform steht wenigstens einer der beiden Reste R2 und R3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV für einen von Wasserstoff abweichenden Substituenten, insbesondere für Halogen oder C1-C6 Alkyloxy, während die Reste R4, R5 und R6 jeweils für Wasserstoff stehen.

20

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist einer der beiden Substituenten R2 oder R3 in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV eine C1-6 Alkyloxygruppe, insbesondere Methoxy oder Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor, besonders bevorzugt sind R2 und R3 beide Halogen, ganz besonders bevorzugt Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

25

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung bilden in den Verbindungen der allgemeinen Formel IV zwei benachbarte Substituenten ausgewählt aus R2, R3, R5 und R6, und insbesondere die Substituenten R2 und R3 gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind, ein Chroman oder Dihydrobenzofuran, während R4 bevorzugt

30

Wasserstoff repräsentiert.

-18-

Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel V



Formel V

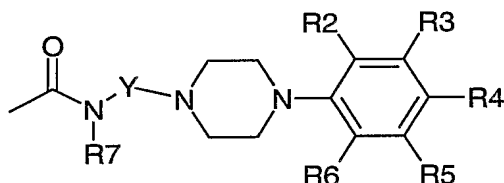
5 in der bedeuten:

der Tetrahydroindolizin-Kern kann in den Positionen 1-3 und 5-8, wie in Formel V dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten R1 tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10 Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

X ist mit einer beliebigen Position 1-3 des Tetrahydroindolizins verknüpft und stellt eine

15 Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar



Formel X1

worin gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl,

-19-

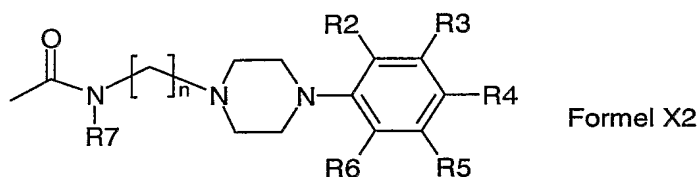
Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können, wobei R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert;

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Heteroaren in Formel V bis auf die Gruppe X unsubstituiert.

Bevorzugt ist der Substituent X mit der 1,2 und 3-Position des Tetrahydroindolizins (Formel V) und ganz besonders bevorzugt mit Position 2 verknüpft.

Y ist in in den Verbindungen der allgemeinen Formel V bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5 , ganz besonders bevorzugt mit $n=4$ oder 5 . X stellt somit in Formel V besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



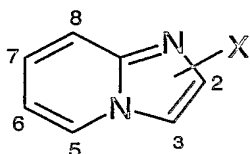
dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

R7 ist bevorzugt Wasserstoff.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel V eine C1-6 Alkyloxygruppe, z.B. ein Methoxy oder ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

-20-

Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel VI



Formel VI

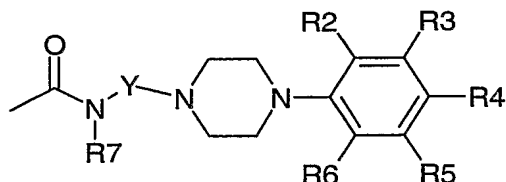
5 in der bedeuten:

der Heteroarenkern kann in den Positionen 2-3 und 5-8, wie in Formel VI dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten R1 tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

10

X ist mit einer beliebigen Position 2-3 oder 5-8 des Heteroarens verknüpft und stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar

15



Formel X1

worin gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

20

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl,

25

-21-

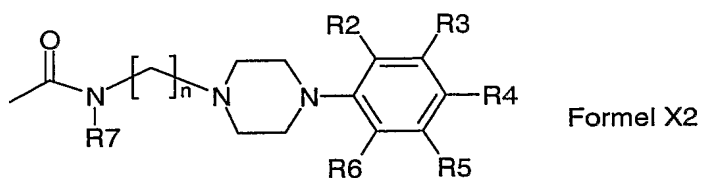
Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können, wobei R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert;

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Heteroaren in Formel VI bis auf die Gruppe X unsubstituiert oder trägt in 2- oder 6-Position einen Rest R1 wie weiter oben definiert, insbesondere Alkyl, z.B. Methyl, oder Halogen.

Bevorzugt ist der Substituent X mit der 2,3 oder 6-Position des Heteroarens (Formel VI) verknüpft.

Y ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel VI bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5 , ganz besonders bevorzugt mit $n=4$ oder 5 . X stellt somit in Formel VI besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



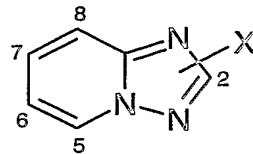
dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

R7 ist bevorzugt Wasserstoff.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel VI eine Methoxygruppe oder ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

-22-

Eine andere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel VII



Formel VII

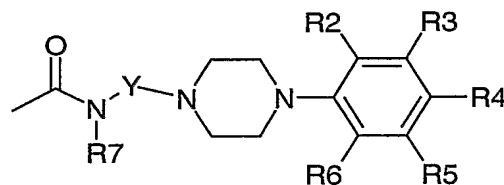
in der bedeuten:

5

der Heteroarenkern kann in den Positionen 2 und 5-8, wie in Formel VII dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten R1 tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

10

X ist mit einer beliebigen Position 2 oder 5-8 des Heteroarens verknüpft und stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar



Formel X1

15

worin gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

20

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl,

25

-23-

Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können, wobei R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert;

5

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Heteroaren in Formel VII bis auf die Gruppe X unsubstituiert.

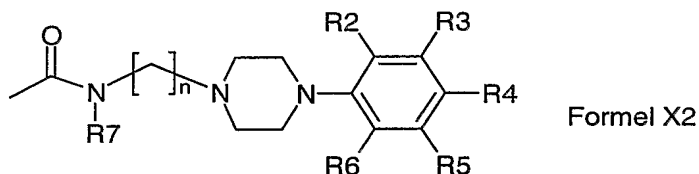
10

Bevorzugt ist der Substituent X mit der 2-Position des Heteroarens (Formel VII) verknüpft.

Y ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel VII bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5 , ganz besonders

15

bevorzugt mit $n=4$ oder 5 . X stellt somit in Formel VII besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2

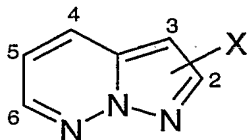


20 dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

R7 ist bevorzugt Wasserstoff.

25 In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel VII ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel VIII

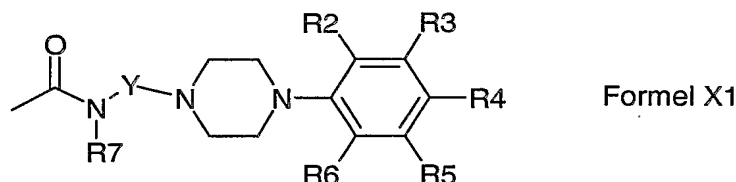


Formel VIII

in der bedeuten:

Der Heteroarenkern kann in den Positionen 2-6, wie in Formel VIII dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten R1 tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

X ist mit einer beliebigen Position 2-6 des Heteroarens verknüpft und stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar



worin gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

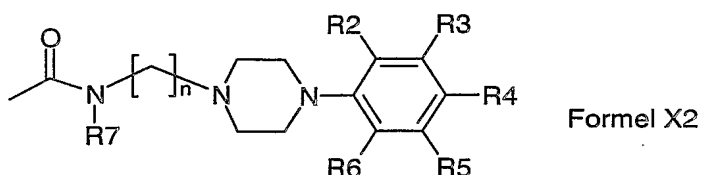
R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können, wobei R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert;

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Heteroaren in Formel VIII bis auf die Gruppe X unsubstituiert.

- 5 Bevorzugt ist der Substituent X mit der 2-Position des Heteroarens (Formel VIII) verknüpft.

Y ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII bevorzugt eine Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5 , ganz besonders bevorzugt mit $n=4$ oder 5 . X stellt somit in Formel VIII besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2

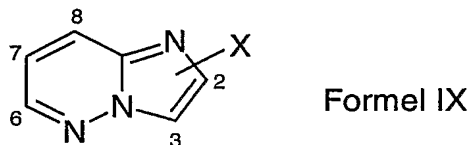


- 15 dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

R7 ist bevorzugt Wasserstoff.

- 20 In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen mit der Formel IX



- 25 in der bedeuten:

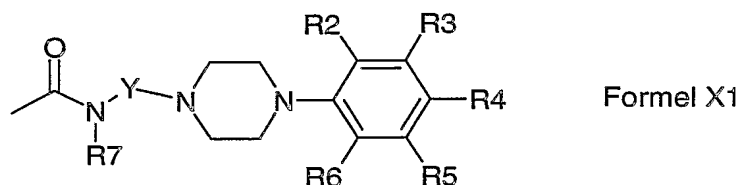
der Heteroarenkern kann in den Positionen 2-3 und 6-8, wie in Formel IX dargestellt, außer der Gruppe X noch einen oder mehrere, z.B. 1, 2, 3 oder 4 weitere Substituenten

-26-

R1 tragen, die jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

5

X ist mit einer beliebigen Position 2-3 oder 6-8 des Heteroarens verknüpft und stellt eine Gruppe der allgemeinen Formel X1 dar



worin gilt:

10

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

15

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können, wobei R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert;

20

25

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Heteroarens in Formel IX bis auf die Gruppe X unsubstituiert oder trägt in Position 2 und/oder Position 6 einen Rest R1 wie weiter oben definiert, insbesondere Phenyl oder Halogen.

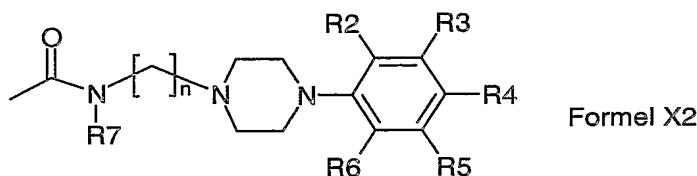
30

-27-

Bevorzugt ist der Substituent X mit der 2- oder der 3-Position des Heteroarens (Formel IX) verknüpft.

Y ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel IX bevorzugt eine

- 5 Kohlenwasserstoffkette der Formel $-(CH_2)_q-$ mit $q=2, 3, 4$ oder 5 , ganz besonders bevorzugt mit $n=4$ oder 5 . X stellt somit in Formel IX besonders bevorzugt eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



10

dar, in der n den Wert 4 oder 5 hat und die Substituenten R2, R3, R4, R5, R6 und R7 die Bedeutung haben, wie weiter oben beschrieben.

R7 ist bevorzugt Wasserstoff.

15

In einer Ausführungsform der Erfindung ist wenigstens einer der Substituenten R2, R3, R5 und R6 in den Verbindungen der allgemeinen Formel IX einen Methoxyrest oder ein Halogenatom, insbesondere Fluor oder Chlor, während R4 bevorzugt Wasserstoff repräsentiert.

20

Die Erfindung betrifft auch physiologisch akzeptable Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen. Beispiele für solche Salze sind in den nachstehenden Definitionen beschrieben.

25

Dem Fachmann ist ferner klar, dass je nach Wahl der Substituenten geometrische Isomere und/oder optisch aktive Verbindungen entstehen können. In diesem Fall sind sowohl die Isomere, Racemate als auch die jeweiligen reinen enantiomeren bzw. gegebenenfalls diastereomeren Formen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

30

Die in der Beschreibung und in den anliegenden Patentansprüchen genannten Substituenten umfassen insbesondere die nachfolgend erläuterten Gruppen.

"Alkyl" kann eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe sein, die vorzugsweise 1 bis 10 C-Atome, besonders bevorzugt 1 bis 6 C-Atome („C1-C6 Alkyl“) und ganz besonders bevorzugt 1, 2 oder 3 C-Atome aufweist. „C1-C6 Alkyl“ umfasst z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, Neopentyl, t-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 1-Ethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl und n-Hexyl.

„Alkyl“ kann auch zyklisch sein oder einen zyklischen Teil enthalten, wobei Zyklen mit 3-7 C-Atomen bevorzugt werden, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Bevorzugt ist „Alkyl“ nicht zyklisch und enthält keinen zyklischen Teil.

Alkylgruppen können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, insbesondere mit Hydroxy oder Amin. Bevorzugt ist „Alkyl“ unsubstituiert oder mit Hydroxy substituiert.

"Alkenyl" und "Alkinyl" weisen mindestens eine Doppel- bzw. Dreifachbindung auf. Sie können verzweigt oder unverzweigt sein und weisen vorzugsweise 2 bis 6 C-Atome auf.

Alkenyle oder Alkinyle sind vorzugsweise so an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts der Verbindung gebunden, dass die Doppel- bzw. Dreifachbindung mit dem aromatischen Ring konjugiert ist. Alkenyl und Alkinyl können zusätzlich mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sein, vorzugsweise mit Phenyl, wobei sich die Phenylgruppe dann besonders bevorzugt am C-Atom 2 befindet (wenn Alkenyl oder Alkinyl über das C-Atom 1 an den Heteroaren- oder Phenylring des Grundgerüsts gebunden ist). Bevorzugt sind die Alkenyle oder Alkinyle unsubstituiert.

„Alkyloxy“ ist die Gruppe -O-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkyloxy“ eine C1-C6-

Alkyloxygruppe, besonders bevorzugt Methoxy.

„Alkylthio“ kann auch als „Alkylmercapto“ bezeichnet werden und ist die Gruppe -S-Alkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylthio“ eine C1-C6-Alkyl-S-Gruppe.

„Alkylaminosulfonyl“ umfasst die Gruppen -SO₂-NH-Alkyl und -SO₂-N-Dialkyl, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkyl“ in „Alkylaminosulfonyl“ eine C1-C6-Alkylgruppe. Beispiele für „Alkylaminosulfonyl“ sind z.B. Methylaminosulfonyl, N,N-Dimethylaminosulfonyl oder Butylaminosulfonyl.

„Alkylsulfonylamino“ ist die Gruppe $\text{—NH—SO}_2\text{—Alkyl}$, worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkylsulfonylamino“ eine C1-C6-Alkylsulfonylaminogruppe, z.B. Methansulfonylamino.

- 5 „Phenyl“ ist bevorzugt unsubstituiert, kann aber gegebenenfalls ein oder mehrfach unabhängig substituiert sein, z.B. mit Alkoxy, Alkyl, Trifluormethyl oder Halogen.

„Phenylalkyl“ ist die Gruppe —Alkyl—Phenyl , wobei Phenyl und Alkyl die Bedeutung haben, wie vorstehend definiert. Phenylalkyl umfasst beispielsweise Phenylethyl und Benzyl und
10 ist bevorzugt Benzyl.

„Phenoxy“ ist die Gruppe —O—Phenyl , worin Phenyl die Bedeutung hat, wie weiter vorstehend definiert.

- 15 „Phenylalkyloxy“ ist die Gruppe Phenylalkyl—O— , worin Phenylalkyl die Bedeutung hat, wie weiter vorstehend definiert.

„Alkylcarbonyl“ umfasst die Gruppe —C(O)—Alkyl , worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist, und besonders bevorzugt —C(O)—C1-C6-
20 Alkyl ist. „Alkylcarbonyl“ ist vorzugsweise Acetyl, Propionyl oder Butyryl.

„Phenylcarbonyl“ ist —C(O)—Phenyl , worin Phenyl die Bedeutung hat, wie weiter oben definiert

- 25 "Alkyloxycarbonyl" ist die Gruppe —C(O)—O—Alkyl , worin Alkyl vorzugsweise aus den oben für "Alkyl" angegebenen Gruppen ausgewählt ist. Bevorzugt ist „Alkoxycarbonyl“ eine (C1-C6-Alkyl)oxycarbonylgruppe.

„Phenylalkyloxycarbonyl“ ist die Gruppe $\text{Phenylalkyl—O—C(O)—}$, worin Phenylalkyl die
30 Bedeutung hat, wie weiter vorstehend definiert.

"Halogen" umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod, und ist bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom.

„Sulfamoyl“ umfasst die Gruppe $\text{—SO}_2\text{—NH}_2$.

35

„Sulfonylamino“ umfasst die Gruppe $\text{—NH—SO}_2\text{H}$.

- "Physiologisch akzeptable Salze" schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base, insbesondere einer Verbindung der Formeln (I) bis (IV) in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren ein. Beispiele für anorganische Säuren
- 5 schließen HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, α -, β - oder γ -Hydroxybuttersäure, Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure,
- 10 D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoessäure, Hydroxybenzoessäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure,
- 15 Keto adipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Camphersulfonsäure, Embonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.
- 20 Die folgenden Verbindungen stellen konkrete Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Verbindungen dar:
- (B69): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-1-ylcarbamid
- (B1): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
- 25 (B2): N-4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
- (B3): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
- (B4): N-4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
- (B5): N-4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
- (B49): N-4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
- 30 (B70): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-ylcarbamid
- (B71): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-ylcarbamid
- (B72): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-1-cyano-2-methylindolizin-3-
- 35 ylcarbamid
- (B6): N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

- (B7): N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B73): N-4-(4-Phenylpiperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B74): N-4-(4-(2-Methylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B75): N-4-(4-(2-Biphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
5 (B76): N-4-(4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B77): N-4-(4-(2-Benzoyloxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B78): N-4-(4-(2-Methylmercaptophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B79): N-4-(4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
10 (B80): N-4-(4-(2-Trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B81): N-4-(4-(2-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B82): N-4-(4-(2-Nitrophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B83): N-4-(4-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
15 (B84): N-4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B8): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B85): N-4-(4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B86): N-4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
20 (B87): N-4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B88): N-4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B10): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
25 (B11): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B50): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B51): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
30 (B12): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
(B52): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
35

-32-

- (B53): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B54): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 5 (B13): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B55): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B56): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 10 (B57): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B58): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 15 (B14): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-methoxycarbonylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B15): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-methoxycarbonylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B9): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 20 (B59): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B60): N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B61): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 25 (B62): N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B63): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 30 (B64): N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-bromopyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B65): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B66): N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 35

- (B67): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B68): N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 5 (B16): *trans*-N-(4-((4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B17): *trans*-N-(4-((4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B18): N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- 10 (B19): N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- (B20): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- (B21): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- (B22): *trans*-N-(4-((4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- 15 (B23): *trans*-N-(4-((4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- (B24): N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- (B25): N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- (B26): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- 20 (B27): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- (B28): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- (B29): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- 25 (B30): N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- (B31): N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- (B32): N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- (B33): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- (B34): N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- 30 (B35): N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B36): N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B37): N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 35

- (B39): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B40): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 5 (B89): N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B38): N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B41): N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- 10 (B42): N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- (B43): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- 15 (B44): N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- (B90): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- (B91): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 20 (B92): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlor-2-methylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- (B93): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- (B94): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 25 (B95): N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*b*]pyridazin-2-ylcarbamid
- (B96): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-ylcarbamid
- (B97): N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlor-2-phenylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylcarbamid
- 30

sowie pharmazeutisch akzeptable Salze dieser Verbindungen.

- Verbindungen der Formeln (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) und (IX) wie definiert,
- 35 sind als Arzneimittel geeignet. Die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen affine oder sogar hochaffine Liganden für D3-Rezeptoren.

Der Begriff „affiner D3-Ligand“ umfasst Verbindungen, die in einem Radioligandexperiment Bindung (vgl. Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762 sowie der Abschnitt "Biologische Aktivität") an humane Dopamin D3-Rezeptoren mit einem
5 Ki-Wert von nicht mehr als 500 nM zeigen Für „affine“ Liganden anderer Rezeptoren gilt die Definition entsprechend.

Der Begriff "hochaffine D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die in einem Radioligandexperiment (vgl. Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762 sowie der
10 Abschnitt "Biologische Aktivität") Bindung an humane Dopamin D3-Rezeptoren mit einem Ki-Wert von vorzugsweise nicht mehr als etwa 30 nM, besonders bevorzugt nicht mehr als 3 nM zeigen. Für „hochaffine“ Liganden anderer Rezeptoren gilt die Definition entsprechend.

15 Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft selektive D3-Liganden. Der Begriff "selektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben, einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 10 niedriger als für mindestens fünf der sieben folgenden Rezeptoren ist: Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4,
20 Serotonin-Rezeptoren 5-HT1A und 5-HT2 und Alpha 1 Adrenozeptor.

Ein anderer Aspekt der Erfindung betrifft hochselektive Dopamin D3-Liganden. Der Begriff "hochselektive D3-Liganden" umfasst Verbindungen, die im Radioligandexperiment für den D3-Rezeptor, wie im nachfolgenden Abschnitt "Biologische Aktivität" beschrieben,
25 einen Ki-Wert aufweisen, der um einen Faktor von zumindest 100 niedriger als für mindestens drei, bevorzugt für alle der Dopamin-Rezeptoren D1, D2long, D2short und D4.4 ist.

D3-Liganden können am D3-Rezeptor agonistische, antagonistische oder
30 partialagonistische Wirkung haben. Die entsprechenden intrinsischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in Mitogeneseassays messen, wie in der Literatur beschrieben (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569 und Löber, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*.17, 2377-2380). In Abhängigkeit von der Pathophysiologie der zugrunde liegenden Erkrankung kann therapeutisch eine stärker
35 agonistische, stärker antagonistische oder eine partialagonistische Aktivität gewünscht sein.

Schließlich weisen einige der erfindungsgemäßen Substanzen auch signifikante Affinität für weitere pharmakologisch interessante Rezeptoren, wie z.B. den Serotonin-Rezeptor, insbesondere den 5-HT_{1a}-Rezeptor, oder den Dopamin D₂-Rezeptor auf.

5

Anstelle einer hochselektiven Dopamin D₃-Rezeptorbindung kann je nach Art der zu behandelnden Erkrankung auch eine Bindung an einen weiteren Rezeptor gewünscht sein.

10

Beispielsweise kann zur Behandlung der Schizophrenie eine Verbindung attraktiv sein, die ein hochaffiner D₃-Ligand und gleichzeitig ein affiner oder sogar hochaffiner 5-HT_{1a}-Rezeptorligand ist. In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann zur Behandlung von Dyskinesien eine Verbindung gewünscht sein, die neben D₃-modulatorischen Eigenschaften auch D₂-agonistische und 5-HT_{1a}-modulatorische Eigenschaften aufweist. In anderen Fällen, z.B. bei der Behandlung der urinalen Inkontinenz kann sogar eine

15

stärkere Selektivität für den Serotonin-Rezeptor wünschenswert sein.

Die vorliegende Erfindung erlaubt daher in exzellenter Weise eine Feineinstellung der gewünschten Affinität, Aktivität und Selektivität bezüglich verschiedener pharmakologisch bedeutsamer Rezeptoren insbesondere der Dopamin D₃- Rezeptoren, aber auch

20

beispielsweise bezüglich des 5-HT_{1a}-Rezeptors oder des D₂-Rezeptors.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Arzneimittel, das eine oder mehrere der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) und (IX) oder eine der konkret aufgeführten Verbindungen wie oben definiert, gegebenenfalls in

25

Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes sowie eines pharmazeutisch akzeptablen Hilfsmittels enthält.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) und (IX) oder einer der konkret

30

aufgeführten Verbindungen, gegebenenfalls in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes, zur Behandlung, der hier genannten Indikationen sowie zur Herstellung eines Arzneimittels für die hier genannten Indikationen.

Der Begriff „Behandlung“ einer Erkrankung umfasst in dieser Patentanmeldung (a) die

35

Therapie einer bereits bestehenden Erkrankung sowie (b) die Prophylaxe einer noch nicht

oder noch nicht vollständig ausgeprägten Erkrankung, wenn für das Auftreten einer solchen Erkrankung ein Risiko besteht.

5 Bevorzugt werden zur Herstellung von Arzneimitteln solche erfindungsgemäßen Verbindungen ausgewählt, die hochaffine D3-Liganden sind. Besonders bevorzugt werden selektive oder sogar hochselektive D3-Liganden verwendet.

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung werden Verbindungen ausgewählt, die affin oder sogar hochaffin auch oder insbesondere für den 5-HT_{1a}-Rezeptor sind.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben Potential in der Therapie oder Prophylaxe einer Reihe von Erkrankungen, die insbesondere mit einer Störung des Dopaminstoffwechsels oder der dopaminergen Signalkaskade, bzw. gegebenenfalls der serotonergen Signalübertragung einhergehen.

15

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Dopaminstoffwechsels und/oder der dopaminergen Signalkaskade einhergehen.

20

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Störung des Serotoninstoffwechsels und/oder der serotonergen Signalübertragung einhergehen.

25

Erkrankungen, in deren Pathogenese dopaminerge und/oder serotonerge Prozesse involviert sind, sind insbesondere Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung, wie in dieser Patentanmeldung inklusive der Ansprüche und den Beispielen beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.

30

Der Begriff „ZNS-Erkrankungen“ umfasst in dieser Patentanmeldung sowohl Störungen, die ihren Ursprung im ZNS haben und deren Symptome sich überwiegend oder ausschließlich im ZNS bemerkbar machen, wie z.B. Psychosen, Depressionen oder

35

kognitive Störungen, als auch Erkrankungen, die ihren Ursprung im ZNS haben, deren Symptome sich aber zumindestens zum Teil in anderen Zielorganen bemerkbar machen, wie z.B. extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen oder Hyperprolaktinämie.

5 Beispiele für ZNS-Erkrankungen, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, sind

- 10 (1) Psychosen und Angststörungen, inklusive Manien, idiopathischen Psychosen, Schizophrenie, Zwangsstörungen, Panikattacken, Phobien, Essstörungen, aggressive und autoaggressive Störungen, Stereotypien und andere Persönlichkeitsstörungen
- (2) Drogenabhängigkeit, z.B. Kokain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht;
- (3) Stimmungsstörungen, z.B. depressive Störungen insbesondere „major depression“, manisch-depressive Störungen, organisch-bedingte Depressionen,
15 z.B. im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson oder Alzheimer
- (4) Bewegungsstörungen, inklusive Tremor, Rigor, Dyskinesien, Dystonien, wie bei Morbus Parkinson, Parkinsonismus (idiopathisch, z.B. bei Parkinson-Plus-Syndrom oder Medikamenten-induziert, z.B. nach L-Dopa oder Neuroleptika-Behandlung),
20 Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom
- (5) Schlafstörungen, inklusive durch Dopaminagonisten ausgelöste Narkolepsie oder Morbus Parkinson-assoziierte Schlafstörungen
- (6) Übelkeit: hier können Dopaminantagonisten entweder alleine oder in Kombination mit 5-HT₃ Antagonisten eingesetzt werden
- 25 (7) Kognitive Störungen und Demenzerkrankungen
- (8) Hyperprolaktinämie; Hyperprolaktinom sowie bei Medikamenten-unterstütztem Abstillen nach Schwangerschaften
- (9) Glaukoma
- (10) Hyperaktivitätssyndrom (ADHS);
- 30 (11) Autismus, bzw. mit Autismus verbundene Störungen, insbesondere bei Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger Wirkkomponente
- (12) Schlaganfall, insbesondere bei Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger Wirkkomponente

35 Als weitere therapeutische Anwendung kann die Behandlung und Vorbeugung von neurodegenerativen Erkrankungen genannt werden, da die Substanzen auf Grund ihrer

neuroprotektiven Wirkung die Zerstörung oder den Verlust von Neuronen als Ursache oder Folge eines pathophysiologischen Ereignisses verzögern oder zum Stillstand bringen können. Solche Erkrankungen sind beispielsweise die amyotrophe Lateralsklerose, die Alzheimersche Erkrankung, Chorea Huntington, Epilepsie, Morbus Parkinson oder

5 Synucleopathien, z.B. vom Typ des Parkinson-Plus-Syndroms.

Neben der Behandlung von Erkrankung, die eindeutig unter Beteiligung des ZNS entstehen und/oder verlaufen, können die erfindungsgemäßen Substanzen auch zur Behandlung weiterer Erkrankungen verwendet werden, die nicht, nicht eindeutig oder nicht

10 ausschließlich ZNS-assoziiert sind. Solche Erkrankungen sind insbesondere Störungen des Urinaltrakts, wie z.B. sexuelle Dysfunktion, insbesondere männliche erektile Dysfunktion und urinale Inkontinenz. Zur Behandlung urinaler Inkontinenz sind insbesondere Verbindungen mit ausgeprägter serotonerger Wirkkomponente geeignet.

15 Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen des Urinaltrakts, insbesondere von männlicher erektiler Dysfunktion und urinaler Inkontinenz.

Erkrankungen, für die die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders geeignet sind,

20 sind Schizophrenie, depressive Störungen, L-Dopa- oder Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Restless-Leg-Syndrom, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) und urinale Inkontinenz.

25 Bewegungsstörungen, die der Therapie mit den erfindungsgemäßen Substanzen besonders zugänglich sind, sind insbesondere

- Morbus Parkinson-assoziierte Bewegungsstörungen, z.B. Rigor, Tremor, Dystonie und Dyskinesie,
- 30 - Segawa-Syndrom
- Neuroleptika-induzierte (tardive) extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, insbesondere Dyskinesie, Dystonie und Akathisie,
- L-Dopa-induzierte extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, insbesondere Dyskinesien und Dystonien
- 35 - Restless Leg Syndrom

Schließlich können die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Abhängigkeit von der zu behandelnden Erkrankung auch als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen oder sequentiellen Gabe ausgebildet sein.

- 5 Beispielsweise kann eine Verkaufseinheit, die eine zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung enthaltende L-Dopa Medikation enthält, auch eine pharmazeutische Zusammensetzung umfassen, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen mit z.B. hochselektivem, partialagonistischem dopaminergem und/oder serotoninergem Wirkprofil enthält. Dabei können L-Dopa und die erfindungsgemäße
- 10 Verbindung in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.
- 15 In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die
- 20 alle Gegenstand der Erfindung sind.

Eine Ausführungsform der Erfindung betrifft daher ein Arzneimittel, das L-Dopa oder ein Neuroleptikum sowie eine erfindungsgemäße Verbindung zur gleichzeitigen oder zeitlich aufeinanderfolgenden Verabreichung an den Patienten enthält.

25

In einer anderen Ausführungsform der Erfindung kann die Verkaufseinheit ein Kombinationspräparat sein oder zwei Applikationseinheiten enthalten, die zwei der erfindungsgemäßen Verbindungen mit unterschiedlichem Rezeptorprofil, z.B. einen hochaffinen, hochselektiven D3-Modulator und einen hochaffinen 5-HT_{1a}-Modulator

30 enthalten.

35

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine Methode zur Behandlung einer Erkrankung ausgewählt aus den weiter oben aufgeführten Erkrankungen, durch Verabreichung einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen, jeweils alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf, wobei der Begriff „Säuger“ auch und insbesondere Menschen umfasst.

Üblicherweise bestehen die erfindungsgemäßen Arzneimittel aus einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die neben den erfindungsgemäßen Verbindungen, wie oben beschrieben, mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Hilfsstoff
5 enthält.

Dem Fachmann ist klar, dass die pharmazeutische Formulierung in Abhängigkeit vom beabsichtigten Applikationsweg unterschiedlich ausgestaltet sein kann. So kann die pharmazeutische Formulierung beispielsweise zur intravenösen, intramuskulären,
10 intrakutanen, subkutanen, oralen, bukkalen, sublingualen, nasalen, transdermalen, inhalativen, rektalen oder intraperitonealen Verabreichung angepasst sein.

Entsprechende Formulierungen und hierfür geeignete pharmazeutische Träger bzw. Hilfsstoffe, wie Füllstoffe, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Stabilisatoren,
15 Aromastoffe, Antioxidantien, Konservierungsmittel, Dispersions- oder Lösungsmittel, Puffer oder Elektrolyte, sind dem Fachmann auf dem Gebiet der Pharmazeutik bekannt und sind beispielsweise in Standardwerken wie Sucker, Fuchs und Speiser („Pharmazeutische Technologie“, Deutscher Apotheker Verlag, 1991) und Remington ("The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000)
20 beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, oral verabreicht und können beispielsweise als Kapsel, Tablette, Pulver, Granulat, Dragee
25 oder in flüssiger Form vorliegen.

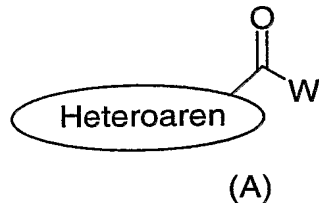
Dabei kann die Formulierung als schnell freisetzende Darreichungsform ausgestaltet sein, wenn ein rascher Wirkeintritt gewünscht ist. Entsprechende orale Formulierungen sind beispielsweise beschrieben in EP 0 548 356 oder EP 1 126 821.

30 Ist dagegen eine protrahierte Freisetzung erwünscht, bietet sich eine Formulierung mit retardierter Wirkstofffreisetzung an. Entsprechende orale Formulierungen sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt.

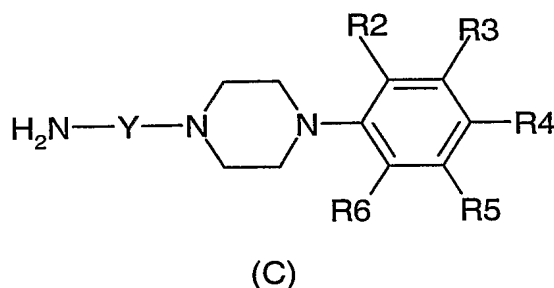
-42-

Alternative pharmazeutische Zubereitungen können beispielsweise Infusions- oder Injektionslösungen, Öle, Suppositorien, Aerosole, Sprays, Pflaster, Mikrokapseln oder Mikropartikel sein.

- 5 Die Verbindungen der Formeln (I) bis (IX) wurden nach Methoden hergestellt, die teilweise bereits in der Literatur beschrieben sind (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597). Dazu wurden die Säurederivate vom Typ (A) entweder käuflich erworben, nach Literaturvorschrift synthetisiert oder deren Herstellungsmethoden in unseren Labors ausgearbeitet und dann in Form ihrer Carbonsäurechloride oder alternativ durch
- 10 Verwendung spezieller Aktivierungsreagenzien wie zum Beispiel Hydroxybenzotriazol, Hydroxyazabenzotriazol, HATU (Kienhöfer, A. *Synlett* **2001**, 1811-1812) oder TBTU (Knorr, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930) aktiviert und mit der freien Base vom Typ (C) zu den Derivaten der Formel (I) bis (IX) umgesetzt:
- 15 Eine erfindungsgemäße Verbindung nach den Formeln (I) bis (IX) kann hergestellt werden durch Umsetzung eines Säurederivats A



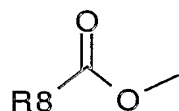
- 20 mit einer freien Base der allgemeinen Formel C



wobei gilt:

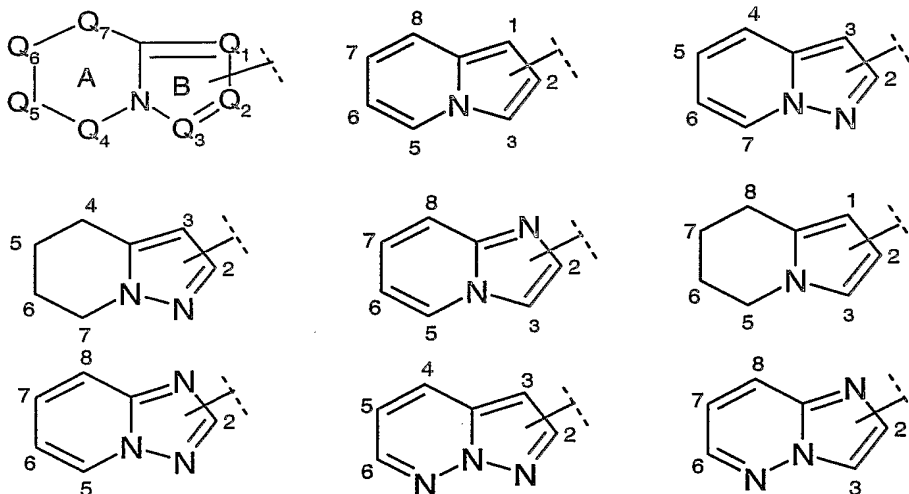
W ist ausgewählt aus OH, Cl, Br oder einer Gruppe

-43-



in der R8 für Alkyl steht;

- 5 Heteroaren steht jeweils für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus



wobei

- 10 A, B, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6 und Q7 jeweils die Bedeutung haben, wie weiter vorstehend definiert und wobei die durchkreuzte Bindung bei den Heteroarenen für eine Bindung der Gruppe $-C(O)-W$ an ein C-Atom eines aromatischen Rings des Heteroarens steht;

die Heteroarene ein oder mehrfach substituiert sein können, wie vorstehend und in den

- 15 Ansprüchen definiert;

Y, R2, R3, R4, R5 und R6 jeweils die Bedeutung haben, wie vorstehend und in den Ansprüchen definiert,

- 20 und wobei für den Fall, dass der Substituent W eine Hydroxygruppe ist, die entsprechende Säuregruppe vor der Umsetzung mit der freien Base der allgemeinen Formel C durch

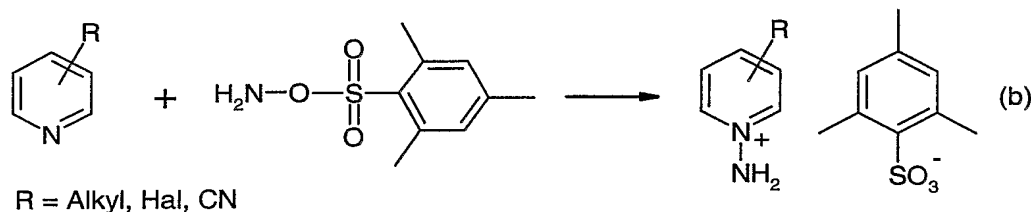
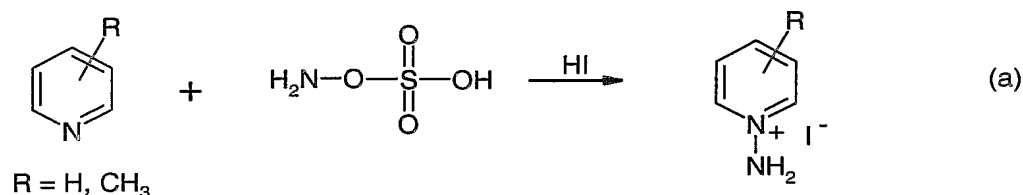
Zugabe von Aktivierungsreagenzien, wie z.B. Hydroxybenzotriazol, Hydroxyazabenzotriazol, HATU oder TBTU aktiviert wird.

W ist bevorzugt Chlor, Brom oder OH und besonders bevorzugt Chlor oder OH.

5

Ein wichtiger Aspekt bei der Synthese dieser Zielverbindungen ist die effiziente und kostengünstige Gewinnung von Synthesevorstufen. Bei der Herstellung der Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine, einer wichtigen Strukturklasse dieser Erfindung, erfolgt der Aufbau des heterozyklischen Grundkörpers über eine Cycloadditionsreaktion von N-Aminopyridin mit substituierten Propiolsäureestern (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4594-4597). Bislang gelingt die Herstellung der Pyridinvorstufen durch N-Aminierung mit Hydroxylamin-Derivaten wie nachfolgend formuliert:

10



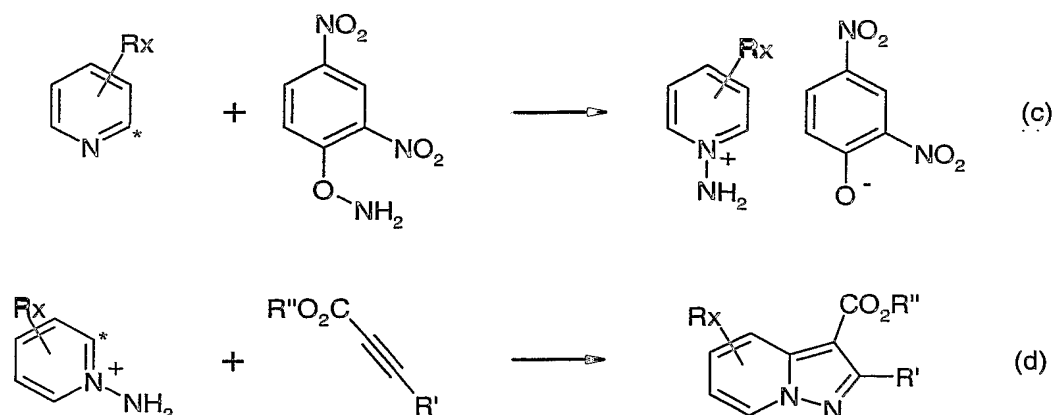
Dabei ist die Anwendung von Reaktion (a) stark eingeschränkt auf die Umsetzung von Pyridin oder Picolin, wogegen die Aminierung von substituierten Pyridinen nach Reaktion (b) aufgrund der hohen Kosten für den Einsatz des Aminierungsreagenzes Hydroxylamin-O-mesitylsulfonsäureester limitiert ist.

15

Wir beschreiben in dieser Erfindung einen effizienten und kostengünstigen Syntheseweg zur Herstellung unterschiedlich substituierter Pyrazolo[1,5-*a*]pyridine ausgehend von der Synthese der notwendigen N-Aminopyridine durch Umsetzung mit O-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin nach (c) (Legault, C. et al. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7119-7122) und anschließender Cycloadditionsreaktion mit Propiolsäureestern, wie es im nachfolgenden Formelschema exemplarisch formuliert ist (d):

20

-45-

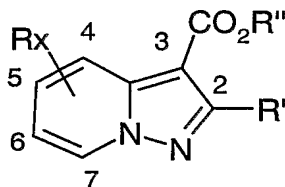


worin Rx für 0, 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Hydroxyalkyl, Cyano, Trifluormethyl, und

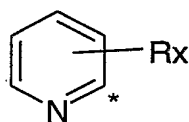
- 5 Alkyloxycarbonyl steht, * eine unsubstituierte CH-Gruppe kennzeichnet und worin R' ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl und Alkyloxycarbonyl und worin R'' für Alkyl steht.

Ein Gegenstand der Erfindung ist daher die Herstellung eines Carbonsäurederivats eines

10 Pyrazolo[1,5-a]pyridins mit der allgemeinen Formel

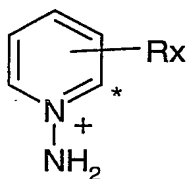


durch Umsetzung eines Pyridins der Formel



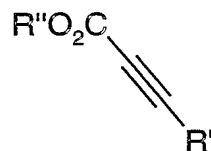
15

mit O-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin zu einem N-Aminopyridin der Formel



-46-

und anschließender Cycloadditionsreaktion mit einem Propiolsäureester der Formel



5

worin Rx für 0, 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Hydroxyalkyl, Cyano, Trifluormethyl, und Alkyloxycarbonyl steht, * eine unsubstituierte CH-Gruppe kennzeichnet und worin R' und R'' ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl und Alkyloxycarbonyl.

10

SYNTHESE DER HETEROARENCARBONSÄURE-DERIVATE:

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A1:

Indolizin-2-carbonsäure

15

Die Herstellung der Indolizin-2-carbonsäure erfolgt durch Synthese des Indolizin-2-carboxymethylesters nach Literatur (Bode, M.L. *Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1993**, 1809-1813) und nachfolgender Hydrolyse.

20

Dazu werden 0,05 g (2,86 mmol) des 2-Indolizincarbonsäuremethylesters in 5 ml Methanol und 5 ml THF gelöst. Anschließend mit 2,5 ml 2n NaOH versetzt und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und mit Wasser verdünnt, anschließend mit Hexan gewaschen, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und in Diethylether aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft.

25

Ausbeute: 0,04 g (85%).

Smp.: 222°C. MS: m/z 161 (M⁺). IR (NaCl): 3429; 2924; 2852; 1741; 1664; 723. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 6.53-6.57 (m, 1H, H-6); 7.67-6.72 (m, 1H, H-7); 6.88 (s, 1H, H-1); 7.34 (d, J=9.0 Hz, 1H, H-8); 7.87-7.88 (m, 2H, H-3, H-5).

30

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A2:

Pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, Pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonsäure, Pyrazolo[1,5-a]pyridin-5-carbonsäure, Pyrazolo[1,5-a]pyridin-6-carbonsäure, 5-Methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 5-Methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 5-Trifluormethyl-

pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 6-Brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 6-Chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 6-Fluorpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure,

Die Synthese dieser Säurekomponenten erfolgt wie in der Literatur beschrieben (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4594-4597).

Die Synthese von 5-Methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A2).
Ausbeute: 0,28 g (72%).

10 Smp.: 220°C. MS: m/z 192 (M⁺). IR (NaCl): 3050, 2939, 1704, 1652, 1411, 1230. ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 3.84 (s, 3H, CH₃O); 6.72 (dd, J=7.5 Hz, 2.5 Hz, 1 H, H-6); 6.82 (s, 1H, H-3); 7.09 (d, J=2.5 Hz, 1H, H-4), 8.58 (d, J=7.5 Hz, 1H, H-7), 12.96 (s, 1H, COOH).

Die Synthese von 5-Methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A2).
Ausbeute: 0,43 g (93%).
Smp.: 203°C. MS: m/z 176 (M⁺). IR (NaCl): 3133, 3050, 1697, 1405, 1270, 937. ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 6.87-6.90 (m, 1H, H-6); 6.91 (s, 1H, H-3); 7.52 (s, 1H, H-4); 8.62 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-7); 13.00 (br s, 1H, COOH). ¹³C NMR (DMSO, 90 MHz) δ (ppm): 163.6,
20 145.3, 140.5, 134.6, 128.2, 117.1, 116.9, 98.5, 20.6.

Die Synthese von 5-Trifluormethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A2).
Ausbeute: 0,54 g (84%).
25 Smp.: 230°C. MS: m/z 230 (M⁺). IR (NaCl): 3445, 1698, 1495, 1460, 1331, 1241. ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.30 (dd, J=7.4, 2.1 Hz, 1H, H-6); 7.32 (s, 1H, H-3); 8.36 (s, 1H, H-4); 8.97 (dd, J=7.4 Hz, 0.7 Hz, 1H, H-7); 13.34 (br s, 1H, COOH). ¹³C NMR (DMSO, 90 MHz) δ (ppm): 163.0 (CO₂H), 146.6 (C-7), 138.8 (C-2), 130.6 (C-3a), 124.4 (q, J= 34 Hz, C-5), 123.3 (q, J= 273 Hz, CF₃), 118.0 (q, J= 5 Hz, C-6), 109.6 (q, J= 3 Hz, C-4), 103.0 (C-3).

30

Die Synthese von 6-Brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A2).
Ausbeute: 0,27 g (70%).

Smp.: 226°C. MS: m/z 240 (M⁺), 242 ((M+2)⁺). IR (NaCl): 3135, 3070, 1701, 1402, 1265,
35 920. ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.12 (d, J=0.72 Hz, 1H, H-3); 7.44 (dd, J=9.6 Hz, J=1.8 Hz, 1H, H-5); 7.78 (dd, J=9.6 Hz, J=0.72 Hz, 1H, H-4); 9.16 (s, 1H, H-7); 13.19 (br s,

-48-

1H, COOH). ¹³C NMR (DMSO, 90 MHz) δ (ppm): 163.2, 145.5, 139.1, 129.2, 127.5, 120.2, 108.4, 100.8.

Die Synthese von 6-Chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure erfolgt analog der

5 allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A2).

Ausbeute: 0,35 g (80%).

Smp.: 233°C. MS: m/z 196 (M⁺), 198 ((M+2)⁺). IR (NaCl): 3444, 3080, 1699, 1506, 1495, 1269, 1063. ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.13 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.36 (dd, J=9.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-5); 7.83 (dd, J=9.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-4); 8.97 (br s, 1H, H-7). ¹³C

10 NMR (DMSO, 90 MHz) δ (ppm): 163.1, 145.7, 139.0, 127.1, 125.7, 121.3, 120.0, 100.7.

Die Synthese von 6-Fluorpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure erfolgt analog der

allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A2).

Ausbeute: 0,17 g (71%).

15 Smp.: 245°C. MS: m/z 180 (M⁺). IR (NaCl): 3135, 3080, 1698, 1510, 1494, 1269, 1064. ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.14 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.43 (ddd, J=9.8 Hz, 8.4 Hz, 2.3 Hz, 1H, H-6); 7.88 (ddd, J=9.8 Hz, 5.9 Hz, 0.7 Hz, 1H, H-4); 9.05 (br d, J=4.8 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (DMSO, 90 MHz) δ (ppm): 163.1 (CO₂H), 153.9 (d, J=236 Hz, C-6), 145.6 (d, J=3 Hz, C-3a), 138.3 (C-2), 120.0 (d, J=9 Hz, C-4), 116.8 (d, J=26 Hz, C-7), 116.3 (d, J=41 Hz, C-5), 100.7 (C-3).

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A3:

3-Brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 3-Chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 3-Brompyrazolo[1,5-a]pyridin-5-carbonsäure, 3-Chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-carbonsäure

25

0,10 g (0,6 mmol) Pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure (A2) und 0,13 g (0,75 mmol) N-Bromsuccinimid werden mit 7 ml Chloroform unter Schutzgasatmosphäre gemischt und 55 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft; Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂-MeOH : 90-10) ergibt 3-Brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure.

30

Ausbeute 0,11 g (73%).

Smp.: > 300°C dec. MS: m/z 240 (M⁺), 242 ((M+2)⁺). IR (NaCl): 3382, 1643, 1577, 1523, 1467, 1396. ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.06-7.10 (m, 1H, H-6); 7.34-7.41 (m, 1H, H-5); 7.59 (d, J=8,9 Hz, 1H, H-4); 9.24 (d, J=6.7 Hz, 1H, H-7).

35

-49-

Die Synthese von 3-Chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A3).

Ausbeute: 60 mg (49%).

Smp.: > 300°C dec. MS: m/z 196 (M^+), 198 ($(M+2)^+$). IR (NaCl): 3396, 3099, 1633, 1604, 1504, 1403, 1348. ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.04-7.08 (m, 1H, H-5); 7.34-7.38 (m, 1H, H-6); 7.61 (d, J=9.2 Hz, 1H, H-4); 9.08 (br d, J=5.7 Hz, 1H, H-7).

Die Synthese von 3-Brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A3).

10 Ausbeute: 0,13 g (87%).

Smp.: > 300°C dec. MS: m/z 240 (M^+), 242 ($(M+2)^+$). IR (NaCl): 3382, 1643, 1577, 1523, 1467, 1396. ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.38 (d, J=6.7 Hz, 1H, H-6); 8.07 (s, 1H, H-4); 8.25 (s, 1H, H-2); 8.75 (d, J=7.1 Hz, 1H, H-7).

15 Die Synthese von 3-Chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A3).

Ausbeute: 75 mg (99%).

Smp.: 180°C. MS: m/z 196 (M^+), 198 ($(M+2)^+$). IR (NaCl): 3406, 3100, 1710, 1576, 1529, 1509, 1396. ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 7.42-7.45 (m, 1H, H-6); 8.10 (s, 1H, H-4); 8.16 (s, 1H, H-2); 8.63 (br d, J=7.1 Hz, 1H, H-7).

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A4:

*4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbonsäure, 4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carbonsäure, 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbonsäure*

25

0,20 g (1,2 mmol) Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbonsäure (A2) werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit 40 mg Pd/C 10% bei 16 bar H_2 -Druck und 80°C in einem 100 ml Druckrohr für 4 Stunden hydriert. Abfiltrieren von Pd-Kohle und Einrotieren ergibt 4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbonsäure.

30 Ausbeute: 0.20 g (98%).

Smp.: 118°C. MS: m/z 166 (M^+), IR (NaCl): 3135, 2951, 2867, 1717, 1215, 771. ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 1.74-1.81 (m, 2H, H-5); 1.94-2.00 (m, 2H, H-6); 2.75 (t, J=6.4 Hz, 2H, H-4); 4.08-4.11 (m, 2H, H-7), 6.41 (s, 1H, H-3). ^{13}C NMR (DMSO, 90 MHz) δ (ppm): 163.4, 142.2, 140.2, 105.4, 48.0, 22.7, 22.0, 19.6.

35

-50-

Die Synthese von 4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Heteroarencarbonsäuren des Typs (A4).

Ausbeute: 0,30 g (37%).

Smp.: 210°C. MS: m/z 166 (M^+), IR (NaCl): 3399, 2957, 2921, 1705, 1551, 1230. ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 1.75-1.82 (m, 2H, H-5); 1.91-1.98 (m, 2H, H-6); 2.93 (t, J=6.4 Hz, 2H, H-4); 4.17-4.20 (t, J=6.0 Hz, 2H, H-7), 7.72 (s, 1H, H-2).

Die Synthese von racemischem 4,5,6,7-Tetrahydro-5-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-carbonsäure erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von

Heteroarencarbonsäuren des Typs (A4).

Ausbeute: 0.197 g (96%).

Smp.: 163°C. MS: m/z 180 (M^+), IR (NaCl): 3343, 2960, 2927, 2871, 1691, 1396, 1240, 780. ^1H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 1.14 (d, J=6.7 Hz, 3H, CH_3); 1.70-1.82 (m, 1H, H-5); 1.97-2.11 (m, 2H, H-6); 2.39 (dd, J=16.3 Hz, J=10.3 Hz, 1H, H-4); 2.96 (dd, J=16.3 Hz, J=4.6 Hz, 1H, H-4); 4.09-4.17 (m, 1H, H-7); 4.37-4.43 (m, 1H, H-7); 6.56 (d, 1H, 0.72 Hz, H-3).

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A5:

Indolizin-1-carbonsäure

20

Die Herstellung der Indolizin-1-carbonsäure erfolgt durch Synthese des Indolizin-1-carbonsäuremethylesters nach Literatur (Zhang, L. Feng, L., Sun, L. Hu, Y., Hu, H., *Synthesis* **2000**, 1733-1737) und nachfolgender Hydrolyse.

Dazu werden 0,2 g (1,14 mmol) des Indolizincarbonsäuremethylesters in 5 ml Methanol und 5 ml THF gelöst. Anschließend mit 2,5 ml 2n NaOH versetzt und 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Wasser verdünnt, anschließend mit Hexan gewaschen, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und in Diethylether aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 0,072 g (39%).

Smp.: 196-198 °C. MS: m/z 161 (M^+). IR (NaCl): 3362; 2925; 2853; 1633; 720.

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A6:*Tetrahydroindolizin-2-carbonsäure*

0,06 g (0,375 mmol) Indolizin-2-carbonsäure (A1) werden in 10 ml Ethanol gelöst und mit
5 13 mg Pd/C 10% bei 16 bar H₂-Druck und 80°C in einem 100 ml Druckrohr für 6 Stunden
hydriert. Abfiltrieren von Pd-Kohle und Verdampfen des Lösungsmittels ergibt 5,6,7,8-
Tetrahydroindolizin-2-carbonsäure.

Ausbeute: 0.20 g (98%).

Smp.: 131-134 °C. MS: m/z 166 ((M+H)⁺), IR (NaCl): 3135, 2951, 2867, 1717, 1215, 771.

10 ¹H NMR (DMSO, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.76 (m, 2H, H-6); 1.82-1.88 (m, 2H, H-7); 2.65-
2.69 (m, 2H, H-5); 3.90-3.95 (m, 2H, H-8), 6.05 (s, 1H, H-3); 7.17 (s, 1H, H-1).

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A7:*1-Cyano-2-methylindolizin-3-carbonsäure*

15

Der bei *Ambinter, Paris (F)* gekaufte 1-Cyano-2-methylindolizin-3-
carbonsäureethylester(0,05 g (0,21 mmol)) wird in 5 ml Methanol und 5 ml THF gelöst.
Anschließend wird mit 2,5 ml 2n NaOH versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur
gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Wasser
20 verdünnt, anschließend mit Hexan gewaschen, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und in
Diethylether aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel
abgedampft .

Ausbeute: 0,04 g (90%).

MS: m/z 201 ((M+H)⁺).

25

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A8:*Imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäure*

30 Zur Synthese werden 0,1 g (0,57 mmol) Imidazo[1,2-a]pyridin-6-carbonsäuremethylester
(*Bionet Research Ltd., Camelford (UK)*) in 5 ml Methanol und 5 ml THF gelöst.
Anschließend wird mit 5 ml 2n NaOH versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Wasser verdünnt,
anschließend mit Hexan gewaschen, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und in Diethylether
35 aufgenommen. Die wässrige Phase wird durch Gefriertrocknung lyophilisiert, dann der

-52-

Rückstand mit Ethanol ausgewaschen und filtriert. Nach Trocknung mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 0,02 g (22%) weiße harzige Substanz.

MS: m/z 163 ($(M+H)^+$). IR (NaCl): 3378; 1643.

5

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A9:

1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure

Die Herstellung der 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure erfolgt durch Synthese des
10 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäureethylesters nach Literatur (Gomez, E., Avedano, C., McKillop, A., *Tetrahedron* **1986**, 2625-2634) und nachfolgender Hydrolyse.

Dazu werden 0,05 g (0,26 mmol) des 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäureethyl-
esters in 5 ml Methanol gelöst. Anschließend wird mit 2,5 ml 5n NaOH versetzt und 4
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer
15 eingeengt und mit Wasser verdünnt, anschließend mit Hexan gewaschen, mit HCl auf pH 3-4 eingestellt und in Diethylether und Ethylacetat aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 0,010 g (23%) weißes Harz.

MS: m/z 164 ($(M+H)^+$).

20

Herstellung von Heteroarencarbonsäuren des Typs A10:

Pyrazolo[1,5-b]pyridazin-2-carbonsäure

Die Herstellung der Pyrazolo[1,5-b]pyridazin-2-carbonsäure erfolgt durch Synthese des
25 Dimethylpyrazolo[1,5-b]pyridazin-2,3-dicarboxylats nach Literatur (Kobayashi, Y. Kutsuma, T., Morinaga, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 2106-2115) und nachfolgender saurer Hydrolyse und Decarboxylierung.

Dazu werden 0,20 g (1,0 mmol) des Dimethylpyrazolo[1,5-b]pyridazin-2,3-dicarboxylats in
10 ml H_2SO_4 (40%) suspendiert und dann für 2,5 Stunden auf 110 °C erhitzt. Die
30 Reaktionslösung wird auf RT und dann auf 0 °C abgekühlt. Die gekühlte Lösung wird mit NaOH (5N) neutralisiert und mit HCl auf pH 3 eingestellt. Dann wird in Diethylether aufgenommen. Nach Trocknung mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 0,045 g (28%) weißer Feststoff.

Smp.: 263-265°C). MS: m/z 164 ($(M+H)^+$).

35

EFFIZIENTE SYNTHESE VON SUBSTITUIERTEN PYRAZOLO[1,5-*a*]PYRIDINEN:

Die von uns entwickelte, effiziente Synthese von substituierten Pyrazolo[1,5-*a*]pyridinen wird am Beispiel der Herstellung von Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbonsäure beschrieben.

5

Herstellung der N-Aminopyridine:*N-Amino-4-hydroxymethylpyridinium 2,4-dinitrophenolat*

- 10 Zu einer Lösung von 1,50 g (7,54 mmol) *O*-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin in 10 ml Methylenchlorid werden unter Schutzgasatmosphäre 0,75 g (6,89 mmol) 4-Hydroxymethylpyridin zugetropft und 21 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Produkt wird ohne Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt.
- 15 Ausbeute: 1,78 g (84%).
Smp.: 108°C.

Herstellung der Pyrazolo[1,5-*a*]pyridincarbonsäuren:*5-Hydroxymethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbonsäuremethylester*

20

- Zu einer Lösung von 1,5 g (4,9 mmol) *N*-Amino-4-hydroxymethylpyridinium 2,4-dinitrophenolat in 8 ml trockenem DMF wird 0,97 g (7 mmol) Kaliumcarbonat gegeben und 0,45 g (5,3 mmol) Propiolsäuremethylester zugetropft. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird abfiltriert, das Lösungsmittel evaporiert, der Rückstand mit Wasser aufgenommen, mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Evaporieren des Lösungsmittels und Reinigung mit Flashchromatographie an Kieselgel (EtOAc-Benzin:3-7) ergibt 5-Hydroxymethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbonsäuremethylester.
- 25 Ausbeute: 0,46 g (46%).

30

Die analytischen Daten sowie die weiteren Syntheseschritte zur Gewinnung von Pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbonsäure sind in der Literatur beschrieben (Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4594-4597).

-54-

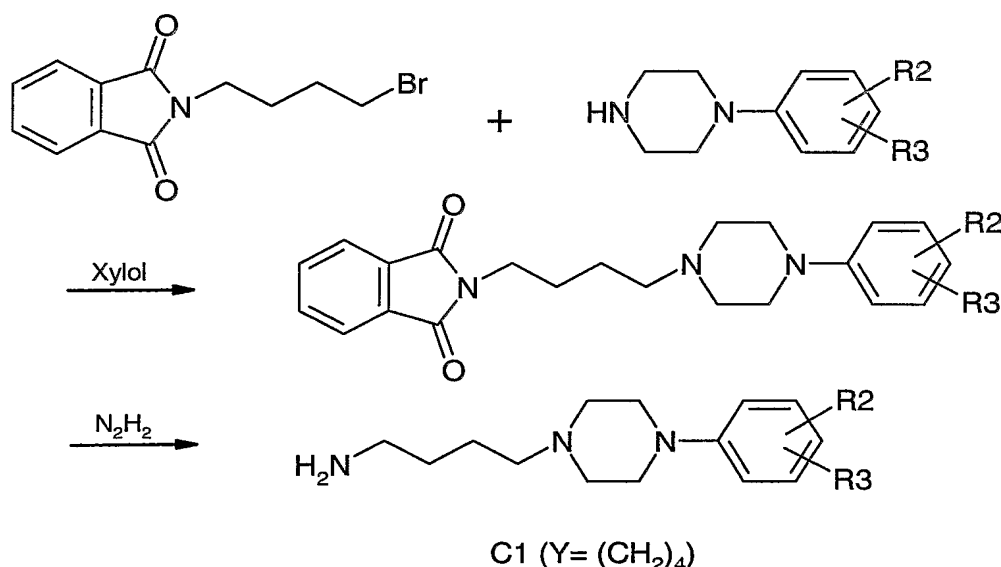
SYNTHESE DER AMINKOMPONENTEN:**Herstellung der Amine vom Typ C1:**

4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)alkylamin, 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)alkylamin

5

Für die Herstellung der Arylpiperazinylamine vom Typ (C1) können z.B. käuflich zugängliche 2-Methoxy- bzw. 2,3-Dichlorphenylpiperazine mit Brombutylphthalimid in Xylol alkyliert werden. Anschließende Hydrazinolyse der phthalimidsubstituierten Strukturen liefert die primären Amine vom Typ (A1). Dies wird anhand des folgenden Reaktionsschemas exemplarisch verdeutlicht:

10



- 15 2,3 g (10 mmol) 2,3-Dichlorphenylpiperazin (Base) werden in 10 ml Xylol gelöst und auf 70°C erhitzt. Dann werden 1,4 g (5 mmol) 4-Brombutylphthalimid (gelöst in 20 ml Xylol) zugetropft und das Reaktionsgemisch für 24 Stunden bei 125°C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung auf 0°C wird abfiltriert und das Filtrat evaporiert. Das entstandene N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid wird durch Flashchromatographie an
- 20 SiO₂ mit Ethylacetat gereinigt.

Ausbeute: 4,0 g (92%).

Zu einer Suspension von N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid in 40 ml Ethanol wird eine Lösung von 0,45 ml 80%igem Hydrazinhydrat (2,5 eq) in 5 ml Ethanol

-55-

zugetropft. Die Mischung wird für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, der dabei ausfallende Feststoff abfiltriert, und die ethanolische Lösung im Vakuum abgedampft. Reinigung mit Flashchromatographie (CH_2Cl_2 -MeOH- Me_2EtN :90-8-2) liefert die freie Base 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin.

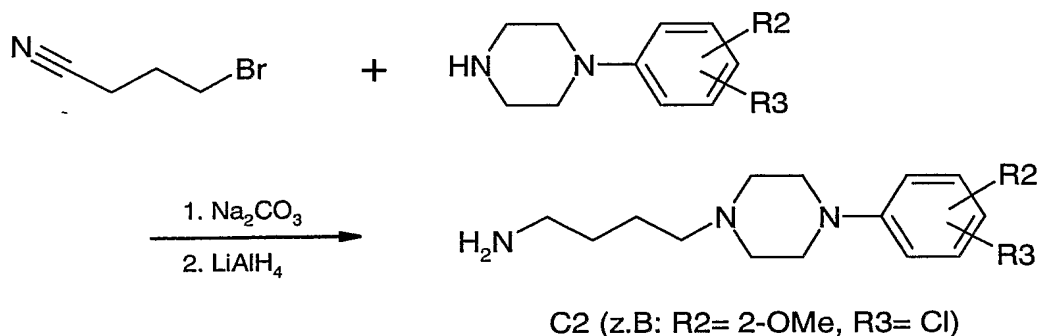
Ausbeute: 0,900 g (60%).

MS: m/z 301 (M^+), 303 ($(\text{M}+4)^+$), 305 ($(\text{M}+4)^+$); IR: (NaCl): 3397, 2939, 2817, 1641, 1572, 1500, 1482, 1376, 1240, 1152, 1118, 1023, 917, 791, 749, 698, 661. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.48-1.64 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.44 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, CH_2N); 2.64 (m, 4H, pip); 2.72-2.76 (m, 2H, $\text{H}_2\text{N-CH}_2$); 3.07 (m, 4H, pip); 6.93-6.99 (m, 1H, Phenyl H-5); 7.11-7.17 (m, 2H, Phenyl H-4, Phenyl H-6).

Herstellung der Amine vom Typ C2:

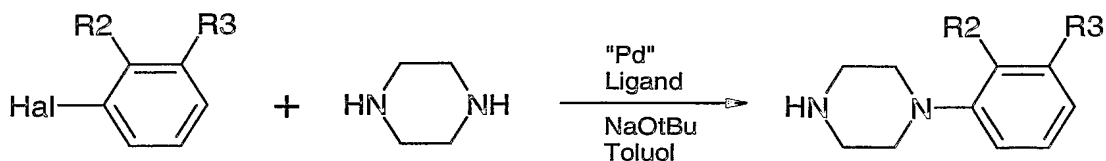
4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin, 4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin

Ein alternativer Syntheseweg zur Gewinnung verschieden substituierter Phenylpiperazinylalkylamine vom Typ (C2) stellt die Reaktion des Piperazins mit einem Cyanoalkylhalogenid entsprechender Kettenlänge dar; wie es exemplarisch im folgenden Reaktionsschema verdeutlicht wird:



Die entsprechenden 2,3-disubstituierten Phenylpiperazine sind durch Palladium-katalysierte Aminierung von 2,3-substituierten Halogenaromaten mit Piperazin zugänglich:

-56-



5

So werden für die Synthese von 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin 1,7 g (10 mmol) Piperazin (Base) mit 1,35 g NaOtBu (14 mmol), 0,024 g Pd(II)Acetat (0,5 mol%), 0,12 g P(OtBu)₃ (2 mol%) versetzt und mit 1,3 ml Dichloranisol (10 mmol) in 20 ml Toluol gelöst. Nach 21 Stunden Erhitzen auf 70°C wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und das Filtrat anschließend evapuriert um 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin zu erhalten.

Ausbeute: 0,8 g (37%).

0,8 g (3,7 mmol) 4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin und 0,8 g (7,5 mmol) Na₂CO₃ werden in 20 ml Acetonitril gelöst, für 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert, dieses getrocknet (mit MgSO₄) und das Lösungsmittel abgedampft. Reinigung durch Flashchromatographie (CHCl₃-EtOAc:1-1) liefert 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitril.

Ausbeute: 0,4 g (35%).

Anschließend werden 0,15 g 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyronitril (0,5 mmol) in 5 ml trockenem Diethylether gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann werden langsam 1,0 ml LiAlH₄-Lösung (1 M in Diethylether) zugetropft und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, durch eine Glasfritte mit Celite/MgSO₄/Celite filtriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Evaporieren des Filtrats ergibt 4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin.

Ausbeute: 0,143g (96%).

MS: m/z 297 (M⁺), 299 ((M+2)⁺), 301 ((M+4)⁺). IR: (NaCl): 3386, 2937, 2821, 1635, 1584, 1540, 1474, 1450, 1251, 1132, 1001, 964, 782, 744, 680, 668. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz)

δ (ppm): 1.60-1.67 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.41-2.45 (m, 2H, H₂N-CH₂); 2.61 (m, 4H, pip); 3.14 (m, 4H, pip); 3.22-3.26 (m, 2H, CH₂N); 3.86 (s, 1H, OCH₃); 6.79-6.82 (m, 1H, Phenyl); 6.95 (dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, 1H, Phenyl H-5); 7.00 (dd, J=1.8 Hz, J=8.0 Hz, 1H, Phenyl).

Für die Herstellung von 4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin werden 0,56 g (5 mmol) Piperazin (Base) mit 0,675 g NaOtBu (7 mmol), 0,046 g Pd₂(dba)₃ (0,5 mol%), 0,093 g BINAP (2 mol%), 0,56 ml (5 mmol) 1-Brom-2,3-difluorbenzol in 20 ml Toluol gelöst und für 18 Stunden auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionslösung auf Raumtemperatur wird abfiltriert und das Filtrat evapuriert um 2,3-Difluorphenylpiperazin zu erhalten.

Ausbeute: 0,55 g (55%).

Die nachfolgende Umsetzung zum 4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der oben beschriebenen Synthese von Aminen des Typs (B2).

Ausbeute: 0,173 g (78% über 2 Reaktionsschritte).

MS: m/z 269 (M⁺). IR: (NaCl): 3355, 2939, 2823, 1621, 1585, 1504, 1478, 1269, 1247, 1143, 1007, 774, 714. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.47-1.60 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.39-2.44 (m, 2H, H₂N-CH₂); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 2.71-2.75 (m, 2H, CH₂N); 3.12-3.15 (m, 4H, pip); 6.67-6.71 (m, 1H, Phenyl); 6.73-6.80 (m, 1H, Phenyl); 6.92-6.99 (m, 1H, Phenyl).

Herstellung der Amine vom Typ C3:

4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamin, 4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamin

Die Synthese erfolgt zunächst analog der Literatur (Kerrigan, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 2219-2222) bis zur Gewinnung von 2,3-Dihydrobenzofuran-7-ylpiperazin mit einer Ausbeute von 54% über 4 Reaktionsschritte. Anschließend wird die freie Base analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C2) alkyliert und das entstandene Nitril zu 4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamin reduziert. Ausbeute: 0,27 g (86% über 2 Reaktionsschritte).

MS: m/z 275 (M⁺). IR: (NaCl): 3359, 2939, 2820, 1609, 1487, 1456, 1254, 1190, 1132, 1012, 942, 870, 755, 661. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.43-1.63 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.34-2.40 (m, 2H, H₂N-CH₂); 2.62 (m, 4H, pip); 2.72-2.74 (m, 2H, O-CH₂-CH₂); 3.15-3.21 (m, 6H, pip, CH₂N); 4.56-4.61 (m, 2H, O-CH₂-CH₂); 6.69-6.71 (m, 1H, Phenyl); 6.77-6.86 (m, 2H, Phenyl).

Die Herstellung von 4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamin erfolgt analog der allgemeinen Bedingungen zur Synthese von Aminen des Typs (C3).

Ausbeute: 0,058 g (57% über 2 Reaktionsschritte).

-58-

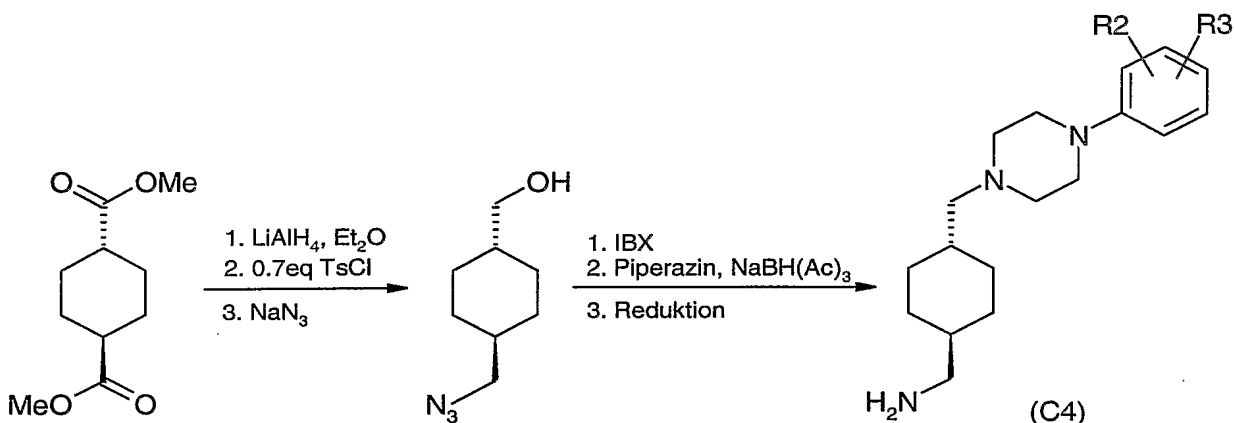
MS: m/z 289 (M^+). IR: (NaCl): 3354, 2933, 2870, 2814, 1664, 1479, 1461, 1247, 1196, 1024, 870, 737. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.46-1.59 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1.96-2.03 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2.39-2.44 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 2.65 (m, 4H, pip); 2.70-2.74 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2.77-2.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 3.08 (m, 4H, pip); 4.24-4.27 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 6.71-6.79 (m, 3H, Phenyl).

Herstellung der Amine vom Typ C4:

trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin, *trans*-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin

10

Die Synthese der Aminkomponenten mit Methylcyclohexylmethyl-Spacer zwischen Aminstickstoff und Piperazin wird wie folgt durchgeführt:



15

Ausgehend von 1,4-Cyclohexyldimethylcarbonsäuredimethylester erfolgt die Umsetzung zu 4-Azidomethylcyclohex-1-ylmethanol nach Literatur (Watanabe, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 529-531). Anschließend Oxidation zum Aldehyd, reduktive Aminierung mit den entsprechenden Phenylpiperazinen und Reduktion der Azidogruppe zum primären Amin liefert die Amine des Typs (C4).

20

Zur Synthese von *trans*-4-Azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyd werden 0,10 g (0,6 mmol) *trans*-4-Azidomethylcyclohex-1-ylmethanol in 4 ml trockenem DMSO gelöst und nach Zugabe von 0,21 g (0,77 mmol) IBX (1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid) 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun gibt man Diethylether und NaHCO_3 -Lösung zu

25

-59-

und trennt die organische Phase ab. Diese wird erneut mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Ausbeute: 75 mg (76%).

MS: m/z 167 (M^+); IR: (NaCl): 2927, 2856, 2097, 1723, 1452. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.01-1.12 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 1.24-1.35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 1.49-1.60 (m, 1H, CH); 1.90-1.95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 2.03-2.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-CHO}$); 2.15-2.24 (m, 1H, CHCHO); 3.18 (d, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2N_3); 9.63 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, CHO). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 204.0, 57.5, 50.0, 41.0, 37.3, 29.8, 29.2, 25.3.

- 10 Die Synthese von trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin beginnt mit dem Lösen von 0,39 g (2,3 mmol) trans-4-Azidomethylcyclohex-1-ylcarbaldehyd und 0,56 g (2,9 mmol) 2-Methoxyphenylpiperazine in 15 ml Dichlormethan und der Zugabe von 0,74 g (3,5 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid. Nach 23 Stunden Reaktion bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die organische Phase eingeeengt und mit Flashchromatographisch (EtOAc-Benzin : 1-1) gereinigt.

Ausbeute: 0,78 g (97%).

- IR: (NaCl): 2919, 2851, 2812, 2095, 1500, 1450, 1240. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1.47-1.50 (m, 2H, CH); 1.80-1.91 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.21 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2Npip); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.14 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2N_3); 3.86 (s, 3H, CH_3O); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl).

Die Synthese von trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin gelingt unter gleichen Bedingungen.

- 25 Ausbeute: 0,80 g (85%).

- IR: (NaCl): 2930, 2818, 2801, 2096, 1577, 1448. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 0.87-1.06 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1.44-1.59 (m, 2H, CH); 1.81-1.90 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.21 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2Npip); 2.57 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.14 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2N_3); 6.92-6.97 (m, 1H, Phenyl); 7.10-7.16 (m, 4H, Phenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 151.4, 134.0, 127.5, 127.4, 124.4, 117.5, 65.4, 58.0, 53.8, 51.4, 38.4, 35.0, 31.1, 30.3.

- 35 Die Aminkomponente trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin wird hergestellt durch Vorlage einer Lösung von 0,40 g (1,2 mmol) trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin in 10 ml Methanol und Zugabe von 0,10 g Pd/C 10%. Die Suspension wird unter H_2 -Atmosphäre

-60-

23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und mit Flashchromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH-NEtMe₂: 90-8-2) gereinigt.

Ausbeute: 0,14 g (39%) (leicht gelbliches Öl).

MS: 317 m/z (M⁺); IR: (NaCl): 3382, 2912, 2842, 2811, 1500, 1240, 747. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.87-1.05 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.25-1.30 (m, 1H, CH); 1.45-1.56 (m, 1H, CH); 1.81-1.91 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.21 (d, J=7.1 Hz, 2H, H₂N-CH₂); 2.55 (d, J=6.4 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.59 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 152.3, 141.5, 122.7, 120.9, 118.1, 111.1, 65.7, 55.3, 53.9, 50.7, 48.7, 35.3, 31.4, 30.9, 30.4.

10

Zur Herstellung von trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-ylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin wird zu einer Lösung von 0,20 g (0,52 mmol) trans-4-(4-Azidomethylcyclohexylmethyl)-1-(2,3-dichlorphenyl)piperazin in 25 ml trockenem THF 1,05 ml LiAlH₄-Lösung (1 M in THF) gegeben und 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum abgedampft und durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂-CH₃OH-NEtMe₂: 90-8-2) gereinigt.

15

Ausbeute: 0,13 g (36%) (leicht gelbliches Öl).

MS: 355 m/z (M⁺), 357 ((M+2)⁺), 359 ((M+4)⁺); IR: (NaCl): 3375, 2913, 2843, 2817, 1577, 1448, 778. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.85-0.98 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.19-1.31 (m, 1H, CH); 1.43-1.52 (m, 1H, CH); 1.80-1.88 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.19 (d, J=7.1 Hz, 2H, H₂N-CH₂); 2.53-2.56 (m, 6H, pip, CH₂Npip); 3.06-3.08 (m, 3H, pip); 3.17-3.20 (m, 1H, pip); 6.94-6.96 (m, 1H, Phenyl), 7.10-7.15 (m, 2H, Phenyl).

20

25 SYNTHESE DER BEISPIELVERBINDUNGEN

Beispiel 1:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid

0,019 g Indolizin-2-carbonsäure (0,12 mmol) werden in 4 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Es werden 0,07 ml (0,42 mmol) trockenes DIPEA zugegeben. Anschließend wird 0,042 g (0,13 mmol) des in 0.5 ml trockenem DMF gelösten TBTU bei 0° C langsam zugetropft und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 0,034 g (0,13 mmol) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid bei 0°C zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-

35

Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO_2 ; CH_2Cl_2 - CH_3OH :98-2) gereinigt.

Ausbeute: 39 mg (81%).

- 5 Smp.: 143°C ; MS: m/z 406 (M^+); IR (NaCl): 2933; 2819; 1631; 1558; 1500; 1242; 1029; 750. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.69 (m, 4H, CH_2 - CH_2); 2.50 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2N); 2.65-2.70 (m, 4H, pip); 3.08-3.11 (m, 4H, pip); 3.47-3.52 (m, 2H, CH_2NHCO); 3.86 (s, 3H, OCH_3); 6.39 (br t, $J=5.1$ Hz, 1H, NHCO); 6.49-6.53 (m, 1H, H-6); 6.59 (s, 1H, H-1); 6.68 (ddd, $J=1.1$ Hz, $J=6.6$ Hz, $J=9.1$ Hz, 1H, H-7); 6.84-6.87 (m, 1H, H-arom); 7.91-7.02 (m, 3H, H-arom); 7.33 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, H-8); 7.74-7.75 (m, 1H, H-3); 7.87 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=0.9$ Hz, 1H, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 164.9; 152.2; 141.1; 132.8; 125.4; 123.9; 122.9; 120.9; 119.8; 118.2; 113.9; 111.8; 111.2; 97.1; 89.3; 58.1; 55.3; 53.4; 50.4; 39.3; 27.6; 24.2.
- 10 C H N (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$
- 15 Ber.: C 69,37; H 7,52; N 13,48 Gef.: C 69,07; H 7,30; N 13,46.

Beispiel 2:

N-4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid

20

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 41 mg (75%).

- Smp.: 157°C . MS: m/z 440 (M^+), 442 ($(\text{M}+2)^+$), 444 ($(\text{M}+4)^+$). IR (NaCl): 3321; 2936; 2811; 1626; 1554; 1525; 1250; 1142; 739. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.68 (m, 4H, CH_2 - CH_2); 2.48 (t, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2Npip); 2.62-2.66 (m, 4H, pip); 3.11-3.18 (m, 4H, pip); 3.47-3.52 (m, 2H, CH_2NHCO); 3.86 (s, 3H, OCH_3); 6.35 (br t, $J=5.0$ Hz, 1H, NHCO); 6.49-6.53 (m, 1H, H-6); 6.58 (br s, 1H, H-1); 6.69 (ddd, $J=9.1$ Hz, $J=6.6$ Hz, $J=1.1$ Hz, 1H, H-7); 6.77 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H, H-arom); 6.94 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H, H-arom); 7.00 (dd, $J=8.0$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H, H-arom); 7.33 (d, $J=9.1$ Hz, 1H, H-8); 7.74-7.75 (m, 1H, H-3); 7.85 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=0.9$ Hz, 1H, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 Mhz) δ (ppm): 164.9; 148.6; 146.5; 132.8; 128.7; 125.4; 124.6; 123.9; 123.3; 119.8; 118.2; 117.0; 113.9; 111.8; 97.0; 58.9; 58.1; 53.7; 50.0; 39.4; 27.6; 24.2.
- 25 C H N (%): $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$
- 30 Ber.: C 64,49; H 6,69; N 12,53; Gef.: C 64,57; H 6,72; N 12,46.

Beispiel 3:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid

5 Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 30 mg (57%).

Smp.: 179°C. MS: m/z 444 (M⁺), 446 ((M+2)⁺), 448 ((M+4)⁺). IR (NaCl): 3427; 2925; 2852; 1631; 1529; 1244; 1043; 731. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.70 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.50 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.63-2.69 (m, 4H, pip); 3.04-3.08 (m, 4H, pip); 3.47-3.52 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.33 (br t, J= 5.1 Hz, 1H, NHCO); 6.49-6.53 (m, 1H, H-6); 6.58 (s, 1H, H-1); 6.69 (ddd, J=9.1 Hz, J=6.6 Hz, J=1.1 Hz, 1H, H-7); 6.92 (dd, J=7.3 Hz, J=2.3 Hz, 1H, H-arom); 7.10-7.17 (m, 2H, H-arom); 7.33 (d, J=9.1 Hz, 1H, H-8); 7.75-7.76 (m, 1H, H-3); 7.87 (dd, J=7.1 Hz, J=1.0 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 164.9; 151.2; 134.0; 132.9; 127.5; 127.4; 125.4; 124.6; 123.9; 119.8; 118.6; 118.3; 113.9; 111.8; 96.9; 58.0; 53.3; 51.1; 39.4; 27.7; 24.3.

Beispiel 4:

N-4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid

20 Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 46 mg (93%).

Smp.: 170 °C. MS: m/z 412 (M⁺). IR (NaCl): 3316; 2946; 2812; 1626; 1556; 1502; 1266; 1142; 767. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.62-1.70 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.46 (t, J= 6.9 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.61-2.64 (m, 4H, pip); 3.11-3.13 (m, 4H, pip); 3.46-3.52 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.29 (br t, J= 5.0 Hz, 1H, NHCO); 6.49-6.54 (m, 1H, H-6); 6.57 (s, 1H, H-1); 6.63-6.71 (m, 2H, H-arom, H-7); 6.74-6.80 (m, 1H, H-arom); 6.91-6.98 (m, 1H, H-arom); 7.33 (d, J=9.0 Hz, 1H, H-8); 7.75 (d, J= 1.2 Hz, 1H, H-3); 7.85 (dd, J=6.9 Hz, J=1.1 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 164.9; 151.5 (dd, ¹J_{C-C}=10.4 Hz; ¹J_{C-F}=244.1 Hz, 1C, PhenylC-2); 143.9 (dd, ¹J_{C-C}=13.9 Hz, ¹J_{C-F}=246.9 Hz, 1C, Phenyl C-3); 141.9 (dd; ³J=5.5 Hz; ⁴J=2.1 Hz, 1C, PhenylC1); 132.9; 125.4; 123.5 (dd, ³J=8.3 Hz, ⁴J=4.9 Hz, 1C, PhenylC-4); 123.9; 119.8; 118.2; 117.0; 113.9; 111.8; 109.9; 96.9; 58.0; 53.2; 50.4; 39.4; 27.7; 24.3.

Beispiel 5:

N-4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid

5 Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 47 mg (94%).

Smp.: 159 °C. MS: m/z 418 (M⁺). IR (NaCl): 3323; 2941; 2817; 1634; 1557; 1267; 1146;

753. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.68 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.48 (t, J= 6.9 Hz,

2H, CH₂Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3.17-3.22 (m, 6H, O-CH₂-CH₂,pip); 3.46-3.51 (m, 2H,

10 CH₂NHCO); 4.59 (t, J=8.8 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 6.38 (br t, J= 4.8 Hz, 1H, NHCO); 6.50

(ddd, J=6.9 Hz, J=6.6 Hz, J=1.2 Hz, 1H, H-6); 6.59 (s, 1H, H-1); 6.66-6.70 (m, 2H, H-arom,

H-7); 6.77-6.81 (m, 1H, H-arom); 6.86 (dd, J=7.3 Hz, J=1.1 Hz, 1H, H-arom); 7.33 (d,

J=9.0 Hz, 1H, H-8); 7.75 (dd, J=2.1 Hz, J=1.1 Hz, 1H, H-3); 7.86 (dd, J=7.1 Hz, J=1.1 Hz,

1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 164.9; 151.1; 136.2; 132.8; 127.5; 125.4;

15 123.9; 121.0; 119.8; 118.2; 118.1; 115.6; 113.9; 111.8; 97.1; 71.0; 58.1; 53.2; 49.3; 39.4;

30.1; 27.6; 24.2.

Beispiel 10:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-brompyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

20

Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 149 mg (74% über 2 Reaktionsschritte).

Smp.: 108°C. IR (NaCl): 3413, 3326, 2938, 2817, 1668, 1542, 1500, 1240. ¹H NMR

(CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.45-2.49 (m, 2H, CH₂Npip); 2.67

25 (m, 4H, pip); 3.10 (m, 4H, pip); 3.50-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 6.84-

7.01 (m, 5H, Phenyl, H-6); 7.21-7.25 (m, 1H, H-5); 7.30 (br s, 1H, NHCO); 7.60 (br d, J=8.9

Hz, 1H, H-4); 8.33 (d, J=7.1 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161.0, 152.3,

143.3, 141.4, 140.1, 128.6, 124.6, 122.8, 121.0, 118.2, 118.0, 114.5, 111.2, 85.0, 58.2,

55.3, 53.5, 50.6, 39.2, 27.6, 24.4.

30 C H N (%): C₂₃H₂₈BrN₅O₂

Ber.: C 56.79; H 5.80; N 14.40; Gef.: C 56.71; H 5.91; N 14.44.

Beispiel 11:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

5 Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 55 mg (61% über 2 Reaktionsschritte).

Smp.: 121°C. MS: *m/z* 441 (*M*⁺), 443 ((*M*+2)⁺); IR (NaCl): 3332, 2937, 2815, 1668, 1635, 1545, 1500, 1240. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.45-2.49 (m, 2H, CH₂Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3.10 (m, 4H, pip); 3.50-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO);
10 3.86 (s, 3H, CH₃O); 6.84-6.89 (m, 1H, H-6); 6.90-7.01 (m, 4H, Phenyl); 7.20-7.27 (m, 2H, NHCO, H-5); 7.61 (br d, *J*=8.9 Hz, 1H, H-4); 8.31 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 160.9, 152.3, 141.9, 141.3, 138.6, 128.5, 124.2, 122.8, 121.0, 118.2, 117.2, 114.4, 111.2, 101.0, 58.1, 55.3, 53.4, 50.5, 39.1, 27.6, 24.4.

15 **Beispiel 12:**

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 60 mg (50% über 2 Reaktionsschritte).

20 Smp.: 119°C. MS: *m/z* 421 (*M*⁺), IR (NaCl): 3411, 3336, 2937, 2871, 1662, 1500, 1240. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.72 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.34 (s, 3H, CH₃); 2.44-2.48 (m, 2H, CH₂Npip); 2.66 (m, 4H, pip); 3.11 (m, 4H, pip); 3.49-3.54 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 6.66 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, H-6); 6.85-7.01 (m, 5H, Phenyl, H-3); 7.25 (br s, 1H, NHCO); 7.33 (s, 1H, H-4); 8.23 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, H-7).

25 C H N (%): C₂₄H₃₁N₅O₂

Ber.: C 68.38; H 7.41; N 16.61; Gef.: C 67.99; H 7.51; N 16.69.

Beispiel 13:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

30

Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 85 mg (84% über 2 Reaktionsschritte).

Smp.: 104°C. MS: 485 *m/z* (*M*⁺), 487 ((*M*+2)⁺); IR (NaCl): 3320, 2937, 2815, 1662, 1552, 1502, 1240. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.73 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.45-2.49 (m, 2H, CH₂Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3.12 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86
35 (s, 3H, CH₃O); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl); 7.07 (s, 1H, H-3); 7.20-7.23 (m, 1H, H-5); 7.28

-65-

(br s, 1H, NHCO); 7.49 (d, J=9.6 Hz, 1H, H-4); 8.51 (br s, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161.7, 152.3, 148.5, 141.3, 139.7, 128.6, 127.4, 122.9, 120.9, 119.6, 118.1, 111.2, 108.1, 98.8, 58.1, 55.3, 53.4, 50.5, 39.2, 27.6, 24.3.

C H N (%): C₂₃H₂₈BrN₅O₂

5 Ber.: C 56.79; H 5.80; N 14.40; Gef.: C 56.39; H 5.94; N 14.29.

Beispiel 14:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-methoxycarbonylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

10

0,12 g (0,5 mmol) Pyrazolo[1,5-a]pyridin-2,3-dicarbonsäuredimethylester, 0,24 g (1,0 mmol) 1-(4-Aminobutyl)-4-(2-Methoxyphenyl)piperazin und 4,0 mg (0,08 mmol) Natriumcyanid werden mit 2 ml Methanol in einem Druckrohr gemischt und 62 Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft um das

15 Produkt zu erhalten.

Ausbeute 0,21 g (89%).

20

Smp.: 149°C. IR (NaCl): 3286, 2940, 2815, 1683, 1660, 1502, 1444, 1240, 750. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.77 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.47-2.51 (m, 2H, CH₂Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.56-3.61 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.85 (s, 3H, CH₃O); 4.00 (s, 3H, CH₃O); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl) 7.03-7.07 (m, 1H, H-6), 7.45-7.50 (m, 1H, H-5), 8.15 (br d, J=8.9 Hz, 1H, H-4), 8.64 (br d, J=6.7 Hz, 1H, H-7), 9.98 (br s, 1H, NHCO). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 165.4, 160.5, 152.3, 150.1, 142.3, 141.4, 129.7, 128.3, 122.8, 121.0, 120.5, 118.2, 115.1, 111.2, 100.6, 58.3, 55.3, 53.4, 52.2, 50.5, 39.7, 27.3, 24.3.

C H N (%): C₂₅H₃₁N₅O₄·0.5 H₂O

25

Ber.: C 63.27; H 6.80; N 14.76; Gef.: C 62.94; H 6.73; N 14.74.

Beispiel 15:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-methoxycarbonylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

30

Synthese analog zu Beispiel 14 und zusätzliche Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂-MeOH: 95-5).

Ausbeute: 0,20 g (78%).

35

Smp.: 149°C. MS: m/z 503 (M⁺), 505 ((M+2)⁺), 507 ((M+4)⁺). IR (NaCl): 3471, 3280, 3097, 2944, 2819, 1685, 1660, 1577, 1238. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.80 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.49 (t, J=7.1 Hz; 2H, CH₂Npip); 2.65 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.57-

-66-

3.62 (m, 2H, CH₂NHCO); 4.01 (s, 3H, CH₃O); 6.91-6.94 (m, 1H, Phenyl), 7.04-7.08 (m, 1H, H-6), 7.10-7.16 (m, 2H, Phenyl), 7.46-7.51 (m, 1H, H-5), 8.14-8.17 (m, 1H, H-4), 8.63-8.66 (m, 1H, H-7), 10.03 (br s, 1H, NHCO). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 165.5, 160.5, 151.3, 150.0, 142.3, 133.9, 129.7, 128.3, 127.5, 127.4, 124.4, 120.5, 118.5, 115.1, 100.6, 58.2, 53.2, 52.2, 51.3, 39.7, 27.3, 24.3.

C H N (%): C₂₄H₂₇N₅O₃

Ber.: C 57.15; H 5.40; N 13.88; Gef.: C 57.00; H 5.34; N 13.86.

Beispiel 16:

- 10 *Trans-N-(4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methylcyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

0,025 g (0,15 mmol) Pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure, 0,026 g (0,17 mmol) HOBt und 0,035g (0,17 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid werden mit 3 ml trockenem

- 15 Methylenchlorid gemischt und 0.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 0,054 (0,16 mmol) trans-4-(4-Aminomethylcyclohex-1-yl)-1-(2-methoxyphenyl)piperazin in 2.5 ml Methylenchlorid zugetropft und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum abgedampft. Reinigung durch Flashchromatographie (CH₂Cl₂-MeOH: 95-5).

- 20 Ausbeute: 64 mg (90%).

Smp. 149°C. MS: m/z 461 (M⁺); IR (NaCl): 3419, 2917, 2845, 2813, 1667, 1635, 1551, 1500, 1240, 734. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.90-1.10 (m, 4H, CH₂-cyclohex); 1.53-1.62 (m, 2H, CH-cyclohex); 1.88 (t, J=10.7Hz, 4H, CH₂-cyclohex); 2.32 (d, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.72 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.32-3.36 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.85 (s, 3H, CH₃O); 6.82-7.02 (m, 5H, Phenyl, H-6), 7.05 (br s, 1H, H-3), 7.13-7.16 (m, 2H, H-5, NHCO), 7.58 (br d, J=8.8 Hz, 1H, H-4), 8.38 (br d, J=7.1 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.1, 152.2, 148.0, 141.3, 141.1, 128.4, 123.6, 123.0, 121.0, 119.2, 118.2, 113.5, 111.1, 97.9, 65.3, 55.3, 53.7, 50.1, 45.3, 38.3, 34.7, 31.2, 30.4.

- 30 **Beispiel 17:**

Trans-N-(4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)methylcyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 16.

- 35 Ausbeute: 13 mg (16%).

-67-

Smp.: 138°C. MS: m/z 499 (M⁺), 501 ((M+2)⁺), 503 ((M+4)⁺). IR (NaCl): 2920, 2844, 1669, 1635, 1557, 1448, 1239. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.83-1.11 (m, 4H, CH₂-cyclohex); 1.50-1.61 (m, 2H, CH-cyclohex); 1.85-1.90 (m, 4H, CH₂-cyclohex); 2.17-2.22 (m, 2H, CH₂Npip); 2.50-2.58 (m, 4H, pip); 3.05-3.19 (m, 4H, pip); 3.36 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH₂NHCO); 6.82-6.87 (m, 1H, H-6); 6.92-6.98 (m, 1H, Phenyl), 7.06 (br s, 1H, H-3); 7.10-7.18 (m, 4H, Phenyl, H-5, NHCO); 7.59 (br d, J=9.2 Hz, 1H, H-4); 8.38 (br d, J=7.1 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.1, 151.5, 148.1, 141.4, 134.0, 128.4, 127.4, 124.4, 123.6, 119.3, 118.5, 113.5, 98.0, 91.6, 65.4, 53.7, 51.3, 45.4, 38.5, 35.1, 31.2, 30.5. C H N (%):C₂₆H₃₁Cl₂N₅O₂

10 Ber.: C 62.40; H 6.24; N 13.99; Gef.: C 62.55; H 6.25; N 13.53.

Beispiel 22:

Trans-N-(4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methylcyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid

15

Synthese analog zu Beispiel 16.

Ausbeute: 41 mg (66%).

Smp.:76°C. MS: m/z 461 (M⁺); IR (NaCl): 3313, 2916, 2844, 2813, 1637, 1627, 1556, 1531, 1499, 1240, 749. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.89-1.09 (m, 4H, CH₂-cyclohex); 1.50-1.62 (m, 2H, CH-cyclohex); 1.88 (t, J=10.8 Hz, 4H, CH₂-cyclohex); 2.25 (d, J=7.1 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.64 (m, 4H, pip); 3.10 (m, 4H, pip); 3.31-3.35 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.85 (s, 3H, CH₃O); 5.94 (m, 1H, NHCO); 6.84-7.01 (m, 5H, Phenyl, H-6), 7.32-7.37 (m, 1H, H-5), 8.14 (br s, 1H, H-2), 8.31 (br d, J=8.8 Hz, 1H, H-4), 8.48 (br d, J=7.1 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 163.3, 152.3, 141.4, 140.6, 140.1, 128.8, 126.3, 122.8, 121.0, 119.7, 118.2, 113.5, 111.1, 106.9, 65.4, 55.3, 53.9, 50.5, 45.5, 38.5, 35.0, 31.2, 30.6.

20
25**Beispiel 23:**

Trans-N-(4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)methylcyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid

30

Synthese analog zu Beispiel 16.

Ausbeute: 42 mg (51 %).

Smp.: 68°C. MS: m/z 499 (M⁺), 501 ((M+2)⁺), 503 ((M+4)⁺). IR (NaCl): 3308, 2920, 2847, 1637, 1555, 1530, 1449, 1272, 1240, 745. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 0.88-1.10 (m, 4H, CH₂-cyclohex); 1.45-1.61 (m, 2H, CH-cyclohex); 1.87-1.91 (m, 4H, CH₂-cyclohex);

35

2.17-2.23 (m, 2H, CH₂Npip); 2.54-2.58 (m, 4H, pip); 3.06-3.19 (m, 4H, pip); 3.32-3.36 (m, 2H, CH₂NHCO); 5.90 (s, 1H, NHCO); 6.82-6.87 (m, 1H, H-6); 6.90-6.97 (m, 1H, Phenyl), 7.11-7.18 (m, 2H, Phenyl); 7.34-7.37 (m, 1H, H-5); 8.13 (s, 1H, H-2); 8.32 (br d, J=8.9 Hz, 1H, H-4); 8.48 (br d, J=7.1 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 163.3, 151.4, 140.6, 140.1, 133.6, 128.8, 127.4, 126.3, 124.4, 123.5, 119.0, 115.9, 113.6, 106.9, 65.4, 53.7, 51.3, 45.5, 38.6, 35.1, 31.2, 30.6.

Beispiel 28:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-bromopyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcarbamid

10

Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 59 mg (59% über 2 Reaktionsschritte).

Smp.: 172°C. IR (NaCl): 3316, 2939, 2817, 1648, 1546, 1500, 1240. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.78 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.49-2.53 (m, 2H, CH₂Npip); 2.68 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip); 3.50-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.84 (s, 3H, CH₃O); 6.76-7.01 (m, 4H, Phenyl); 7.20-7.25 (m, 2H, NHCO, H-6); 7.88 (s, 1H, H-4); 7.98 (s, 1H, H-2); 8.42-8.44 (m, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 165.4, 152.2, 142.7, 140.9, 137.1, 131.2, 129.1, 123.0, 120.9, 118.1, 115.5, 111.1, 111.0, 86.4, 58.0, 55.3, 53.4, 50.4, 40.2, 27.3, 24.4.

15

C H N (%):C₂₃H₂₈BrN₅O₂

Ber.: C 56.79; H 5.80; N 14.40; Gef.: C 56.67; H 5.86; N 14.21.

Beispiel 29:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-chlorpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcarbamid

25

Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 62 mg (54% über 2 Reaktionsschritte).

Smp.: 155°C. MS: m/z 441 (M⁺), 443 ((M+2)⁺); IR (NaCl): 3307, 2940, 2817, 1647, 1546, 1500, 1240. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.77 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.49-2.52 (m, 2H, CH₂Npip); 2.67 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip); 3.49-3.54 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.84 (s, 3H, CH₃O); 6.77-7.01 (m, 4H, Phenyl); 7.21 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-6); 7.18-7.22 (m, 1H, NHCO); 7.91 (s, 1H, H-4); 7.95 (s, 1H, H-2); 8.40 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 165.4, 152.2, 141.0, 140.6, 135.6, 130.7, 129.1, 123.0, 121.0, 118.1, 114.9, 111.2, 110.9, 102.5, 58.0, 55.3, 53.5, 50.4, 40.2, 27.4, 24.5.

30

C H N (%):C₂₃H₂₈ClN₅O₂·0.2H₂O

Ber.: C 62.00; H 6.42; N 15.72; Gef.: C 61.66; H 6.41; N 15.72.

Beispiel 30

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-a]pyridin-5-ylcarbamid

5 Synthese analog zu Beispiel 16.

Ausbeute: 63 mg (85%) (wachsartig).

IR (NaCl): 3309, 2938, 2832, 1650, 1546, 1502, 1243. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm):
1.42-1.50 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂); 1.58-1.73 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 2.45 (t, J=7.45 Hz, 2H,
CH₂Npip); 2.68 (m, 4H, pip); 3.12 (m, 4H, pip); 3.47-3.52 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H,
10 CH₃O); 6.35 (br s, 1H, NHCO); 6.67 (br d, J=2.1 Hz, 1H, H-3); 6.85-7.02 (m, 4H, Phenyl);
7.12 (br d, J=7.1 Hz, 1H, H-6), 8.01 (s, 1H, H-4), 8.01 (d, J=2.1 Hz, 1H, H-2), 8.49 (br d,
J=7.1 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 165.6, 152.2, 142.8, 141.2, 139.0,
129.7, 128.6, 122.9, 121.0, 118.2, 117.4, 111.1, 109.6, 99.3, 58.4, 55.3, 53.4, 50.4, 40.1,
29.4, 26.3, 24.8.

15

Beispiel 39:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

20 0,050 g (0,3 mmol) 4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-carbonsäure werden in 2 ml
trockenem Toluol gelöst. Es werden 80 µl (0,9 mmol) Oxalylchlorid zugegeben und bis zur
einsetzenden Gasentwicklung auf 40°C erwärmt. Anschließend rührt man zunächst 1
Stunde bei Raumtemperatur, danach 3,5 Stunden bei 60°C. Das Lösungsmittel wird im
Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 2 ml abs. Methylenchlorid versetzt. Das
25 Säurechlorid wird unter Rühren bei 0°C zu einer Lösung aus 0,36 mmol 4-(4-Aminobutyl)-
1-(2-methoxyphenyl)piperazin (0,095 g) in 2 ml abs. Methylenchlorid hinzugefügt. Die
Lösung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde gerührt. Nach Zugabe
von NaHCO₃-Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit MgSO₄
getrocknet und im Vakuum abgedampft. Die Reinigung erfolgt durch Flash-

30 Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂-MeOH:95-5).

Ausbeute: 93 mg (75% über 2 Reaktionschritte).

Smp.: 62°C. MS: 411 m/z (M⁺); IR (NaCl): 3355, 2929, 2852, 1662, 1531, 1240. ¹H NMR
(CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.61-1.65 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.83-1.90 (m, 2H, H-5); 2.01-2.08
(m, 2H, H-6); 2.44 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂Npip); 2.65 (m, 4H, pip); 2.81 (t, J=6.4 Hz, 2H, H-4);
35 3.10 (m, 4H, pip); 3.41-3.47 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 4.09-4.12 (m, 2H, H-
7); 6.49 (s, 1H, H-3), 6.84-7.00 (m, 4H, Phenyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.4,

-70-

152.3, 145.9, 141.4, 140.7, 122.8, 121.0, 118.2, 111.2, 103.6, 58.2, 55.3, 53.4, 50.6, 48.2, 38.9, 27.7, 24.4, 23.3, 22.6, 20.3.

Beispiel 40:

- 5 *(±)-N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 107 mg (91% über 2 Reaktionsschritte).

- 10 Smp.: 65°C. MS: 425 m/z (M^+); IR (NaCl): 3343, 2937, 2815, 1662, 1533, 1500, 1240. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.12 (d, 3H, $J=6.4$ Hz, CH_3); 1.60-1.67 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1.68-1.78 (m, 1H, H-5); 1.96-2.08 (m, 2H, H-6); 2.36 (dd, $J=16.3$ Hz, $J=10.3$ Hz, 1H, H-4); 2.44 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, CH_2Npip); 2.65 (m, 4H, pip); 2.93 (dd, $J=16.3$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H, H-4); 3.10 (m, 4H, pip); 3.41-3.46 (m, 2H, CH_2NHCO); 3.86 (s, 3H, CH_3O); 3.98-4.06 (m, 1H, H-7); 4.19-4.25 (m, 1H, H-7); 6.47 (s, 1H, H-3), 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 162.4, 152.3, 146.2, 141.4, 140.7, 122.8, 120.9, 118.2, 111.2, 103.5, 58.2, 55.3, 53.4, 50.6, 47.5, 38.9, 31.2, 30.8, 27.7, 27.1, 24.3, 20.8.

Beispiel 49:

- 20 *N-4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 30 mg (69%).

- 25 Smp.: 75 °C. MS: m/z 432 (M^+). IR (NaCl): 3321; 2935; 2873; 2817; 1636; 1558; 1266; 1143; 754. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.69 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 1.96-2.03 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 2.51-2.55 (m, 2H, CH_2Npip); 2.70-2.74 (m, 4H, pip); 2.77-2.80 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 3.10-3.14 (m, 4H, pip); 3.46-3.51 (m, 2H, CH_2NHCO); 4.23-4.26 (m, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$); 6.38 (br t, $J=4.1$ Hz, 1H, NHCO); 6.51 (ddd, $J=6.9$ Hz, $J=6.6$ Hz, $J=1.2$ Hz, 1H, H-6); 6.59 (s, 1H, H-1); 6.68 (ddd, 1H, $J=9.0$ Hz, $J=6.6$ Hz, $J=0.9$ Hz, H-7); 6.71-6.80 (m, 3H, H-arom); 7.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, H-8); 7.76 (d, $J=1.1$ Hz, 1H, H-3); 7.86 (dd, $J=7.1$ Hz, $J=1.1$ Hz, 1H, H-5). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 164.9; 147.6; 140.6; 132.8; 125.4; 124.0; 123.9; 122.7; 119.9; 119.8; 118.2; 115.9; 113.9; 111.8; 97.2; 66.5; 58.0; 53.4; 50.3; 39.2; 27.5; 25.1; 24.0; 22.7; 21.0.

Beispiel 69:*N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-1-ylcarbamid*

- 5 Zur Synthese werden 0,039 g Indolizin-1-carbonsäure (0,24 mmol) in 6 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Dann werden 0,14 ml (0,84 mmol) trockenes DIPEA zugegeben und anschließend wird 0,084 g (0,26 mmol) des in 0,5 ml trockenem DMF gelösten TBTU bei 0° C langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 0,071 g (0,27 mmol) 4-
- 10 (4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei 0°C wird der Reaktionsansatz mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.
- 15 Ausbeute: 59 mg (61 %) farbloser Feststoff.
- Smp.: 54-56 °C. MS: m/z 407 (M⁺). IR (NaCl): 3414; 3339; 2934; 2817; 1634; 1500; 1241; 1028; 749. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.72 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.52-2.54 (m, 2H, CH₂N); 2.68-2.76 (m, 4H, pip); 3.06-3.16 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.08-6.14 (m, 1H, NHCO); 6.61-6.66 (m, 1H); 6.85-6.87 (m, 1H); 6.90-7.02 (m, 5H, H-
- 20 arom); 7.20 (d, J=2.7 Hz, 1H); 7.93 (d, J=7.2 Hz, 1H); 8.32 (d, J=8.9 Hz, 1H).

Beispiel 70:*N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-ylcarbamid*

- 25 0,020 g Tetrahydroindolizin-2-carbonsäure (0,12 mmol) werden wie für Beispiel 69 beschrieben umgesetzt und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.
- Ausbeute: 29 mg (59%).
- Smp.: 51-53 °C; MS: m/z 411 (M⁺); IR (NaCl): 3325; 2938; 2817; 1629; 1500; 1241; 1028;
- 30 750. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.59-1.66 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.76-1.83 (m, 2H, H-7); 1.88-1.97 (m, 2H, H-6); 2.44 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂N); 2.62-2.69 (m, 4H, pip); 2.73 (dd, J=6.2 Hz, 2H, H-8); 3.07-3.13 (m, 4H, pip); 3.38-3.43 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 3.92 (dd, J=6.0 Hz, 2H, H-5); 5.88 (br t, J=5.4 Hz, 1H, NHCO); 6.00 (dd, J=0.9 Hz, J=0.9 Hz, 1H, H-1); 6.83-7.01 (m, 4H, H-arom); 7.05 (d, J=1.8 Hz, 1H, H-3).

Beispiel 71:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-ylcarbamid

5 0,040 g Tetrahydroindolizin-2-carbonsäure (0,24 mmol) werden wie für Beispiel 69 beschrieben umgesetzt und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

Ausbeute: 49 mg (45%).

Smp.: 64-66 °C; MS: m/z 448 (M⁺), 450 (M⁺+2); IR (NaCl): 3329; 2940; 2863; 2822; 1627;
10 1243; 755. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.71 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.81-1.85 (m, 2H, H-7); 1.93-1.97 (m, 2H, H-6); 2.64 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂N); 2.75 (dd, J=6.4 Hz, 2H, H-8); 2.78-2.85 (m, 4H, pip); 3.13-3.17 (m, 4H, pip); 3.42-3.46 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.94 (dd, J=6.0 Hz, 2H, H-5); 6.03 (br t, J=5.3 Hz, 1H, NHCO); 6.06 (br s, 1H, H-1); 6.98 (dd, J=1.7 Hz, J=7.7 Hz, 1H, H-arom); 7.09 (d, J=1.9 Hz, 1H, H-3); 7.15-7.20 (m, 2H, H-arom).

15

Beispiel 72:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-1-cyano-2-methyl-indolizin-3-ylcarbamid

Die nach Methode A7 erhaltene 1-Cyano-2-methylindolizin-3-carbonsäure (0,031 g (0,19
20 mmol)) werden wie für Beispiel 69 beschrieben umgesetzt und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg (71%).

Smp.: 63-65 °C; MS: m/z 445 (M⁺); IR (NaCl): 3347; 2939; 2817; 2211; 1638; 1512; 1500;
1241; 1027; 750. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.76 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.48 (t,
25 J=6.9 Hz, 2H, CH₂N); 2.59-2.69 (m, 4H, pip); 2.63 (s, 3H, CH₃); 2.98-3.07 (m, 4H, pip); 3.49-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.29 (br t, J=3.5 Hz, 1H, NHCO); 6.83-6.93 (m, 4H, H-arom, H-6); 6.96-7.01 (m, 1H, H-arom); 7.20 (ddd, J=1.0 Hz, J=6.8 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-7); 7.59 (ddd, J=1.2 Hz, J=1.2 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-8); 9.34 (ddd, J=1.0 Hz, J=1.0 Hz, J=7.2 Hz, 1H, H-5).

30

Beispiel 73:

N-4-(4-Phenylpiperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

Zu 0,039 g in 6 ml trockenem Methylenchlorid gelöstem Pyrazolo[1,5-a]pyridin-2-
35 carbonsäure (0,24 mmol) werden 0,14 ml (0,84 mmol) trockenes DIPEA gegeben. Danach werden 0,042 g (0,13 mmol) in 0.5 ml trockenem DMF gelösten TBTU bei 0°C langsam

-73-

zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 0,065 g (0,28 mmol) 4-(4-Phenylpiperazin-1-yl)butylamin (hergestellt nach den Vorschriften für Amine des Typs C2) in 4 ml trockenem Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz in mit

5 Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

Ausbeute: 64 mg (71 %) weißer Feststoff.

Smp.: 164-166 °C; MS: m/z 377 (M⁺); IR (NaCl): 3380; 2936; 2819; 1655; 1633; 1547;
10 1503; 1241; 764; 749. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.68-1.75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.47 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.61-2.65 (m, 4H, pip); 3.20-3.25 (m, 4H, pip); 3.50-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.81-6.87 (m, 2H, H-arom, H-6); 6.91-6.94 (m, 2H, H-arom); 7.05 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.13 (ddd, J=1.0 Hz, J=6.7 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-5); 7.22-7.28 (m, 3H, H-arom, NHCO); 7.58 (br d, J=9.0 Hz, 1H, H-4); 8.34 (br d, J=1.0 Hz, J=7.2 Hz, 1H, H-7).

15

Beispiel 74:

N-4-(4-(2-Methylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 73.

20 Ausbeute: 75 mg (80 %) gelblicher Feststoff.

Smp.: 99-101 °C; MS: m/z 391 (M⁺); IR (NaCl): 3412; 2937; 2855; 2812; 1663; 1552; 1492; 1227; 1042; 764. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.77 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃); 2.50 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.56-2.73 (m, 4H, pip); 2.94-3.03 (m, 4H, pip); 3.53-3.60 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.87 (dd, J=6.2 Hz, J=6.2 Hz, 1H, H-6); 6.99 (dd, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz, 1H, H-5); 7.03-7.05 (m, 1H, H-arom); 7.07 (br s, 1H, H-3); 7.14-7.21 (m, 3H, H-arom); 7.31 (br t, J=5.7 Hz, 1H, NHCO); 7.61 (br d, J=9.0 Hz, 1H, H-4); 8.39 (br d, J=6.8 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.2; 151.5; 148.1; 141.3; 132.6; 131.0; 128.4; 126.5; 123.6; 123.1; 119.3; 119.0; 113.5; 97.9; 58.1; 53.4; 51.7; 39.1; 27.6; 24.3; 17.8.

30

Beispiel 75:

N-4-(4-(2-Biphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 73.

35 Ausbeute: 83 mg (71 %) farbloses Öl.

-74-

MS: m/z 454 (M^+). IR (NaCl): 3412; 3331; 2939; 2814; 1665; 1635; 1551; 1225; 1146; 1045; 741. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.56-1.68 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.36-2.39 (m, 6H, CH_2N , pip); 2.86-2.89 (m, 4H, pip); 3.46-3.50 (m, 2H, CH_2NHCO); 6.84 (ddd, $J=1.1$ Hz, $J=6.8$ Hz, $J=6.8$ Hz, 1H, H-6); 7.01-7.07 (m, 3H, H-arom, H-3); 7.13 (dd, $J=6.8$ Hz, $J=8.9$ Hz, 1H, H-5); 7.22-7.29 (m, 4H, H-arom I, NHCO); 7.37-7.40 (m, 2H, H-arom); 7.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H-4); 7.61-7.63 (m, 2H, H-arom); 8.34 (d, $J=6.4$ Hz, 1H, H-7).

Beispiel 76:

N-4-(4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

10

Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 24 mg (47 %) gelbes Öl.

Smp.: 118-120 °C; MS: m/z 422 (M^+); IR (NaCl): 3411; 2935; 2815; 1663; 1552; 1500; 1241; 1043; 748. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.45 (t, $J=6.9$ Hz, 3H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.66-1.75 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.53 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2N); 2.68-2.76 (m, 4H, pip); 3.09-3.22 (m, 4H, pip); 3.50-3.56 (m, 2H, CH_2NHCO); 4.06 (q, $J=6.9$ Hz, 2H, O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6.82-6.86 (m, 2H, H-arom); 6.88-6.92 (m, 2H, H-arom, H-6); 6.94-6.98 (m, 1H, H-arom); 7.05 (br s, 1H, H-3); 7.12-7.15 (m, 1H, H-5); 7.30 (br t, $J=4.2$ Hz, 1H, NHCO); 7.58 (br d, $J=9.1$ Hz, 1H, H-4); 8.36 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, H-7). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ (ppm): 162.2; 151.6; 148.1; 141.3; 141.2; 128.4; 123.6; 122.8; 121.0; 119.2; 118.2; 113.5; 112.6; 97.9; 63.6; 58.2; 53.5; 50.3; 39.1; 27.6; 24.1; 14.9.

20

Beispiel 77:

N-4-(4-(2-Benzoyloxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

25

Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 86 mg (74 %) farbloses Öl.

MS: m/z 483 (M^+). IR (NaCl): 3411; 2934; 2814; 1664; 1635; 1551; 1241; 1146; 1016; 750. ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.74 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2.46 (br t, $J=6.9$ Hz, 2H, CH_2N); 2.61-2.67 (m, 4H, pip); 3.13-3.21 (m, 4H, pip); 3.50-3.55 (m, 2H, CH_2NHCO); 5.13 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-O}$); 6.83 (ddd, $J=1.3$ Hz, $J=6.9$ Hz, $J=6.9$ Hz, 1H, H-6); 6.93-7.96 (m, 4H, H-arom- CH_2); 7.05 (d, $J=0.9$ Hz, 1H, H-3); 7.13 (ddd, $J=1.0$ Hz, $J=6.7$ Hz, $J=8.9$ Hz, 1H, H-5); 7.25-7.33 (m, 2H, H-arom- CH_2 , NHCO); 7.36-7.40 (m, 2H, H-arom); 7.43-7.46 (m, 2H, H-arom); 7.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H-4); 8.35 (dd, $J=1.1$ Hz, $J=7.0$ Hz, 1H, H-7).

35

-75-

Beispiel 78:*N-4-(4-(2-Methylmercaptophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 73.

5 Ausbeute: 72 mg (71 %) farbloses Öl.

Smp.: 50-52 °C; MS: m/z 423 (M⁺); IR (NaCl): 3412; 2940; 2816; 1664; 1636; 1552; 1519; 1259; 119; 1046; 752. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.41 (s, 3H, CH₃); 2.55 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH₂N); 2.68-2.77 (m, 4H, pip); 3.03-3.10 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.84 (ddd, J=1.4 Hz, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, 1H, H-6); 7.03-7.06 (m 1H, H-arom); 7.05 (d, J=0.7 Hz, 1H, H-3); 7.07-7.12 (m, 3H, H-arom); 7.13 (ddd, J=1.1 Hz, J=6.8 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-5); 7.30 (br t, J=5.0 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (d, J=8.9 Hz, 1H, H-4); 8.36 (dd, J=1.0 Hz, J=7.2 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 79:15 *N-4-(4-(2-Fluorphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 76 mg (80 %) weißer Feststoff.

Smp.: 98-100 °C; MS: m/z 395 (M⁺); IR (NaCl): 3414; 2940; 2853; 2819; 1664; 1636; 1552; 1501; 1239; 1039; 753. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.61-1.78 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.47 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.61-2.67 (m, 4H, pip); 3.10-3.16 (m, 4H, pip); 3.50-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.84 (ddd, J=1.4 Hz, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz, 1H, H-6); 6.87-7.07 (m, 4H, H-arom); 7.05 (d, J=0.7 Hz, 1H, H-3); 7.13 (ddd, J=1.1 Hz, J=6.8 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-5); 7.28 (br t, J=5.9 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (br d, J=8.9 Hz, 1H, H-4); 8.35 (br dd, J=1.1 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.1; 155.8 (d, J=245, Fluorphenyl); 148.1; 141.3; 140.2 (d, J=8.6 Hz, Fluorphenyl); 128.4; 124.4 (d, J=4.0 Hz, Fluorphenyl); 123.6; 122.3 (d, J=7.9 Hz, Fluorphenyl); 119.2; 118.5 (d, J=3.3 Hz, Fluorphenyl); 116.1 (d, J=21 Hz, Fluorphenyl); 113.5; 97.9; 58.1; 55.6; 53.4; 50.5; 39.1; 27.6; 24.3.

Beispiel 80:*N-4-(4-(2-Trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 73.

35 Ausbeute: 83 mg (78 %) farbloses Öl.

-76-

MS: m/z 445 (M⁺). IR (NaCl): 3414; 3337; 2939; 2817; 1656; 1636; 1553; 1259; 1140; 1036; 766. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.52 (br t, J=6.7 Hz, 2H, CH₂N); 2.55-2.60 (m, 4H, pip); 2.98-3.03 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.84 (ddd, J=1.4 Hz, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz, 1H, H-6); 7.05 (d, J=0.7 Hz, 1H, H-3); 7.14 (ddd, J=1.1 Hz, J=6.8 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-5); 7.18-7.23 (m, 1H, H-arom); 7.29 (br t, J=4.7 Hz, 1H, NHCO); 7.35-7.38 (m 1H, H-arom); 7.47-7.52 (m, 1H, H-arom I); 7.57-7.63 (m, 2H, H-arom, H-4); 8.36 (dd, J=0.9 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 81:

10 *N*-4-(4-(2-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 73, wobei die Aminkomponente 4-(4-Phenylpiperazin-1-yl)butylamin nach den Vorschriften für Amine des Typs C1 hergestellt wurde.

Ausbeute: 62 mg (64 %) farbloser Feststoff.

15 Smp.: 144-146 °C. MS: m/z 402 (M⁺). IR (NaCl): 3411; 2933; 2818; 2219; 1662; 1635; 1553; 1515; 1258; 1144; 1038; 761. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.62-1.75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.49 (br t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.66-2.69 (m, 4H, pip); 3.24-3.27 (m, 4H, pip); 3.50-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.84 (ddd, J=1.2 Hz, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz, 1H, H-6); 6.96-7.01 (m, 2H, H-arom); 7.05 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.14 (ddd, J=1.0 Hz, J=6.7 Hz, J=8.9
20 Hz, 1H, H-5); 7.27 (br t, J=3.9 Hz, 1H, NHCO); 7.44-7.49 (m 1H, Phenyl); 7.54-7.57 (m, 1H, H-arom); 7.58 (d, J=8.9 Hz, 1H, H-4); 8.36 (dd, J=0.9 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 82:

N-4-(4-(2-Nitrophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

25

Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 61 mg (60 %) oranges Öl.

MS: m/z 422 (M⁺); IR (NaCl): 3410; 2935; 2818; 1635; 1553; 1516; 1341; 1231; 764; 752.

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.60-1.78 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.47 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.60-2.63 (m, 4H, pip); 3.08-3.12 (m, 4H, pip); 3.50-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.84
30 (ddd, J=1.4 Hz, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz, 1H, H-6); 7.00-7.04 (m, 1H, H-arom); 7.05 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.11-7.16 (m, 2H, H-arom, H-5); 7.26 (br t, J=5.2 Hz, 1H, NHCO); 7.42-7.48 (m, 1H, H-arom); 7.57-7.60 (m, 1H, H-arom); 7.74 (dd, J=1.6 Hz, J=7.9 Hz, 1H, H-4); 8.36
(dd, J=0.9 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7).

-77-

Beispiel 83:*N-4-(4-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

5 Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 24 mg (47 %) weißer Feststoff.

Smp.: 152-154 °C; MS: m/z 407 (M⁺); IR (NaCl): 3356; 2928; 2853; 2816; 1653; 1634;

1550; 1512; 1243; 1033; 756. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.62-1.76 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.47 (t, J=6.8 Hz, 2H, CH₂N); 2.60-2.66 (m, 4H, pip); 3.08-3.16 (m, 4H, pip); 3.49-

10 3.57 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.77 (s, 1H, O-CH₃); 6.81-6.85 (m, 3H, H-arom, H-6); 6.86-6.92 (m, 2H, H-arom); 6.94-6.98 (m, 1H, H-arom); 7.05 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.13 (ddd, J=1.0 Hz, J=6.7 Hz, J=9.0 Hz, 1H, H-5); 7.27 (br t, J=4.8 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (ddd, J=1.2 Hz, J=1.2 Hz, J=9.0 Hz, 1H, H-4); 8.34 (br dd, J=1.1 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.1; 153.8; 148.1; 145.8; 141.3; 128.4; 123.6; 119.3; 118.1; 114.4;

15 113.5; 97.9; 58.1; 55.6; 53.4; 50.5; 39.1; 27.6; 24.3.

Beispiel 84:*N-4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

20 Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 36 mg (68%) farbloses Öl.

MS: m/z 440 ((M+2)⁺), 442 ((M+4)⁺). IR (NaCl): 2929; 2853; 2819; 1663; 1635; 1250; 743.

¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.68-1.71 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.47 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.61-2.64 (m, 4H, pip); 3.14-3.17 (m, 4H, pip); 3.50-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86

25 (s, 3H, OCH₃); 6.79 (dd, J=1.8 Hz, J=7.9 Hz, 1H, H-arom); 6.84 (ddd, J=1.2 Hz, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz, 1H, H-6); 6.92-6.96 (m, 1H, H-arom); 6.99 (dd, J=1.6 Hz, J=7.9 Hz, 1H, H-arom); 7.05 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.14 (ddd, J=1.1 Hz, J=6.8 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-5); 7.29 (br t, J=4.8 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (br d, J=8.9 Hz, 1H, H-4); 8.35 (br dd, J=1.1 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 Mhz) δ (ppm): 162.4; 148.8; 141.4; 128.4; 124.8; 123.7; 119.3;

30 117.3; 113.6; 97.8; 59.3; 57.8; 53.4; 49.2; 38.6; 27.4; 21.0.

Beispiel 85:*N-4-(4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

35 Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 75 mg (77 %) weißer Feststoff.

-78-

Smp: 140-143 °C. MS: m/z 405 (M⁺). IR (NaCl): 3410; 2926; 2853; 1658; 1634; 1553; 1241; 1145; 769. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.21 (s, 3H, CH₃); 2.26 (s, 3H, CH₃); 2.51 (br t, J= 7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.62-2.72 (m, 4H, pip); 2.93-2.94 (m, 4H, pip); 3.52-3.54 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.84 (ddd, J=1.2 Hz, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz, 1H, H-6); 6.85-7.92 (m, 2H, H-arom); 7.05-7.07 (m, 2H, H-arom, H-3); 7.14 (ddd, J=0.8 Hz, J=6.8 Hz, J=8.7 Hz, 1H, H-5); 7.29 (br t, J=4.9 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (d, J=9.1 Hz, 1H, H-4); 8.36 (dd, J=0.8 Hz, J=6.8 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 86:

10 *N*-4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 73, wobei die Aminkomponente 4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylamin nach den Vorschriften für Amine des Typs C3 hergestellt wurde.

15 Ausbeute: 72 mg (71 %) farbloses Öl.

Smp.: 60-62 °C. MS: m/z 419 (M⁺). IR (NaCl): 3411; 2939; 2817; 1662; 1636; 1553; 1256; 1146; 1012; 753. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.73 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.54 (t, J= 6.8 Hz, 2H, CH₂N); 2.69-2.74 (m, 4H, pip); 3.17-3.22 (m, 6H, O-CH₂-CH₂, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 4.59 (t, J=8.9 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂); 6.68-6.70 (m, 1H, H-arom); 20 6.77-6.87 (m, 3H, H-arom, H-6); 7.04 (d, J=0.9 Hz, 1H, H-3); 7.13 (ddd, J=1.0 Hz, J=6.8 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-5); 7.29 (br t, J=5.0 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (d, J=8.9 Hz, 1H, H-4); 8.36 (dd, J=0.9 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 87:

25 *N*-4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 73, wobei die Aminkomponente 4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylamin nach den Vorschriften für Amine des Typs C3 hergestellt wurde.

30 Ausbeute: 40 mg (38 %) farbloses Öl.

MS: m/z 434 (M⁺). IR (NaCl): 3397; 2926; 2853; 1634; 1556; 1259; 750. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.70-1.78 (m, 4H, CH₂-CH₂); 1.97-2.02 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2.60-2.65 (m, 2H, CH₂N); 2.79 (t, J= 6.4 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 2.80-2.87 (m, 4H, pip); 3.14-3.20 (m, 4H, pip); 3.51-3.54 (m, 2H, CH₂NHCO); 4.24-4.26 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂); 6.72-35 6.78 (m, 3H, H-arom); 6.85 (ddd, J=6.8 Hz, J=6.8 Hz, J=1.1 Hz, 1H, H-6); 7.05 (br s, 1H,

-79-

H-3); 7.14 (ddd, J=0.8 Hz, J=6.8 Hz, J=8.7 Hz, 1H, H-5); 7.31 (br t, J=5.3 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (d, J=9.0 Hz, 1H, H-4); 8.37 (dd, J=0.8 Hz, J=7.2 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 88:

5 *N*-4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 73.

Ausbeute: 74 mg (71 %) farbloses Öl.

MS: m/z 437 (M⁺); IR (NaCl): 3412; 2937; 2817; 1662; 1635; 1552; 1509; 1257; 1208;

10 1034; 750. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.68-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.53 (t, J=4.4 Hz, 2H, CH₂N); 2.68-2.76 (m, 4H, pip); 3.04-3.11 (m, 4H, pip); 3.50-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.40-6.43 (m, 1H, H-arom); 6.47-6.48 (m, 1H, H-arom); 6.82-6.87 (m, 2H, H-arom, H-6); 7.05 (d, J=0.7 Hz, 1H, H-3); 7.13 (ddd, J=1.0 Hz, J=6.8 Hz, J=8.9 Hz, 1H, H-5); 7.28 (br t, J=5.2 Hz, 1H, NHCO); 7.58 (d, J=9.0 Hz, 1H, H-4); 8.36 (dd, J=0.9 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 89:

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

20

Synthese analog zu Beispiel 39.

Ausbeute: 40 mg (78%).

MS: 426 m/z (M⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.37-1.46 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂);

1.52-1.67 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₂); 1.82-1.89 (m, 2H, H-5); 2.01-2.08 (m, 2H, H-6); 2.41 (t, J=7.7 Hz, 2H, CH₂N); 2.61-2.68 (m, 4H, pip); 2.81 (t, J=6.4 Hz, 2H, H-4); 3.06-3.13 (m, 4H, pip); 3.38-3.45 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H, CH₃O); 4.09-4.16 (m, 2H, H-7); 6.49 (s, 1H, H-3), 6.81-7.01 (m, 5H, H-arom, NHCO).

25

Beispiel 90:

30 *N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

Von Ambinter, Paris (F) erworbene 0,024 g 6-Chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-carbonsäure (0,12 mmol) werden in 4 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 0,07 ml (0,42 mmol)

trockenes DIPEA zugegeben. Anschließend werden 0,042 g (0,13 mmol) in 0,5 ml

35 trockenem DMF gelöstes TBTU bei 0° C langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und eine

-80-

Lösung von 0,034 g (0,13 mmol) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde rühren wird der Reaktionsansatz mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

Ausbeute: 40 mg (76 %) weißer Feststoff.

Smp.: 116-119 °C; MS: m/z 441 (M⁺); IR (NaCl): 3404; 2939; 2819; 1658; 1567; 1499; 1241; 1027; 751. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.61-1.73 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.47 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.63-2.71 (m, 4H, pip); 3.07-3.15 (m, 4H, pip); 3.48-3.53 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 6.84-7.01 (m, 4H, H-arom); 7.20 (dd, J=1.9 Hz, J=9.7 Hz, 1H, H-7); 7.46 (br t, J=5.9 Hz, 1H, NHCO); 7.49 (ddd, J=0.7 Hz, J=0.7 Hz, J=9.7 Hz, 1H, H-8); 8.09 (d, J=0.7 Hz, 1H, H-3); 8.20 (dd, J=0.9 Hz, J=2.0 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 162.2; 152.3; 142.8; 141.4; 141.2; 127.5; 124.2; 122.9; 121.7; 121.0; 118.5; 114.3; 111.3; 58.2; 55.4; 53.5; 50.6; 39.1; 27.7; 24.3.

Beispiel 91:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-carbamid

Synthese analog zu Beispiel 90.

Ausbeute: 77 mg (67 %) weißer Feststoff.

Smp.: 135-135 °C; MS: m/z 480 (M⁺); 482 (M⁺+2); IR (NaCl): 3401; 2930; 2820; 1655; 1567; 1449; 1241; 732. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.68-1.75 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.54 (t, J=7.2 Hz, 2H, CH₂N); 2.67-2.76 (m, 4H, pip); 3.09-3.15 (m, 4H, pip); 3.52-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.97 (dd, J=1.9 Hz, J=7.2 Hz, 1H, H-arom); 7.14-7.18 (m, 2H, H-arom); 7.23 (dd, J=1.9 Hz, J=9.4 Hz, 1H, H-7); 7.50 (br t, J=5.7 Hz, 1H, NHCO); 7.51 (d, J=9.8 Hz, 1H, H-8); 8.13 (br s, 1H, H-3); 8.22 (d, J=1.1 Hz, 1H, H-5).

Beispiel 92:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlor-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-ylcarbamid

Von *Butt Park Ltd., Camelford (UK)* erworbene 0,025 g 6-Chlor-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-carbonsäure (0,12 mmol) werden in 4 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 0,07 ml (0,42 mmol) trockenes DIPEA zugegeben. Anschließend werden 0,042 g (0,13 mmol) in 0.5 ml trockenem DMF gelöstes TBTU bei 0° C langsam zugetropft und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt

und eine Lösung von 0,034 g (0,13 mmol) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

Ausbeute: 45 mg (82%).

Smp.: 118-120 °C; MS: m/z 455 (M⁺); IR (NaCl): 2937; 2818; 1635; 1594; 1498; 1241; 1028; 751. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.77 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.50 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH₂N); 2.65-2.73 (m, 4H, pip); 2.70 (s, 3H, CH₃); 3.04-3.11 (m, 4H, pip); 3.52-3.56 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.15 (br t, J=4.9 Hz, 1H, NHCO); 6.84-6.86 (m, 1H, H-arom); 6.88-6.91 (m, 2H, H-arom); 6.95-7.01 (m, 1H, H-arom); 7.28 (dd, J=9.4 Hz, J=1.9 Hz, 1H, H-7); 7.49 (d, J=9.4 Hz, 1H, H-8); 9.45 (d, J=1.1 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ (ppm): 161.3; 152.3; 145.5; 144.2; 141.2; 128.1; 126.0; 123.0; 121.4; 121.0; 118.2; 116.7; 116.2; 111.2; 58.1; 55.3; 53.4; 50.4; 39.5; 27.8; 24.3; 16.6.

Beispiel 93:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-ylcarbamid

0,020 g Imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-carbonsäure (0,12 mmol) werden in 4 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 0,07 ml (0,42 mmol) trockenes DIPEA zugegeben.

Anschließend werden 0,042 g (0,13 mmol) in 0.5 ml trockenem DMF gelöstes TBTU bei 0°C langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 0,034 g (0,13 mmol) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

Ausbeute: 5 mg (10 %) gelbes Öl.

MS: m/z 408 (M⁺); IR (NaCl): 2933; 2826; 1656; 1553; 1500; 1241; 1027; 750. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.68-1.76 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.52 (t, J=6.6 Hz, 2H, CH₂N); 2.67-2.74 (m, 4H, pip); 3.05-3.15 (m, 4H, pip); 3.49-3.52 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.84-6.93 (m, 3H, H-arom); 6.97-7.02 (m, 1H, H-arom); 7.04 (br t, J=6.4 Hz, 1H, NHCO); 7.44 (dd, J=1.5 Hz, J=9.4 Hz, 1H, H-3); 7.61 (d, J=9.4 Hz, 1H, H-2); 7.65 (br s, 1H, H-7); 7.69 (d, J=1.1 Hz, 1H, H-8); 8.82 (br s, 1H, H-5).

Beispiel 94:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

0,01 g [1,2,4]Triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-carbonsäure (0,06 mmol) werden in 3 ml trockenem
5 Methylenchlorid gelöst und 0,035 ml (0,12 mmol) trockenes DIPEA zugegeben.

Anschließend werden 0,022 g (0,07 mmol) in 0,5 ml trockenem DMF gelöstes TBTU bei
0 °C langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 0,03 g (0,1 mmol) 4-(4-
(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid bei 0 °C
10 zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz mit Methylenchlorid verdünnt und mit
gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen
Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie
(SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:97-3) gereinigt.

Ausbeute: 20 mg (74%) weißer Feststoff.

15 Smp.: 134-135 °C; MS: m/z 446 ((M+2)⁺), 448 ((M+4)⁺). IR (NaCl): 2941; 2820; 1676;
1637; 1241; 734. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.77 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.55 (t,
J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.69-2.75 (m, 4H, pip); 3.10-3.14 (m, 4H, pip); 3.56-3.61 (m, 2H,
CH₂NHCO); 6.96-6.99 (m, 1H, H-6); 7.10-7.17 (m, 3H, H-arom); 7.60-7.66 (m, 2H, H-7,
NHCO); 7.77-7.80 (m, 1H, H-8); 8.66-8.69 (m, 1H, H-5).

Beispiel 95:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pyrazolo[1,5-*b*]pyridazin-2-ylcarbamid

0,019 g Pyrazolo[1,5-*b*]pyridazin-2-carbonsäure (0,12 mmol) werden in 5 ml trockenem
25 Methylenchlorid gelöst und 0,07 ml (0,42 mmol) trockenes DIPEA zugegeben.

Anschließend werden 0,042 g (0,13 mmol) in 0,5 ml trockenem DMF gelöstes TBTU bei
0 °C langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die

Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 0,085 g (0,28 mmol) 4-
(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid bei 0 °C
30 zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz mit Methylenchlorid verdünnt und mit
gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen
Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie
(SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:97-3) gereinigt.

Ausbeute: 39 mg (72%) weißer Feststoff.

35 Smp.: 122-124 °C; MS: m/z 446 ((M+2)⁺), 448 ((M+4)⁺). IR (NaCl): 2934; 2821; 1656;
1242; 725. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.59 (t, J=6.9

-83-

Hz, 2H, CH₂N); 2.74-2.80 (m, 4H, pip); 3.11-3.16 (m, 4H, pip); 3.51-3.57 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.98 (dd, J=2.5 Hz, J=7.0 Hz, 1H, H-arom); 7.05 (dd, J=4.5 Hz, J=9.1 Hz, 1H, H-5); 7.13-7.16 (m, 2H, H-arom); 7.19 (s, 1H, H-3); 7.47 (br t, J=5.4 Hz, 1H, NHCO); 8.03 (dd, J=2.0 Hz, J=9.1 Hz, 1H, H-4); 8.36 (dd, J=1.9 Hz, J=4.4 Hz, 1H, H-6).

5

Beispiel 96:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-ylcarbamid

Von *Maybridge, Tintangel (UK)* erworbene 0,047 g 6-Chlorimidazo[1,2-*b*]pyridazin-2-carbonsäure (0,24 mmol) werden in 6 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 0,14 ml (0,84 mmol) trockenes DIPEA zugegeben. Anschließend werden 0,084 g (0,26 mmol) in 0.5 ml trockenem DMF gelöstes TBTU bei 0°C langsam zugetropft und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 0,071 g (0,27 mmol) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem

15 Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

Ausbeute: 82 mg (77%).

20 Smp.: 120-123 °C; MS: m/z 442 (M⁺); IR (NaCl): 3407; 2931; 2851; 2817; 1655; 1499; 1241; 1028; 751. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.50 (t, J=7.0 Hz, 2H, CH₂N); 2.65-2.73 (m, 4H, pip); 3.09-3.17 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 6.84-7.02 (m, 4H, H-arom); 7.11 (d, J=9.5 Hz, 1H, H-8); 7.48 (br t, J=5.3 Hz, 1H, NHCO); 7.84 (d, J=9.5 Hz, 1H, H-7); 8.43 (d, J=0.7 Hz, 1H, H-3).

25

Beispiel 97:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlor-2-phenylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-ylcarbamid

30 Von *Butt Park Ltd., Camelford (UK)* erworbene 0,033 g 6-Chlor-2-phenylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-3-carbonsäure (0,12 mmol) werden in 4 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und 0,07 ml (0,42 mmol) trockenes DIPEA zugegeben. Anschließend werden 0,042 g (0,13 mmol) in 0.5 ml trockenem DMF gelöstes TBTU bei 0° C langsam zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt

35 und eine Lösung von 0,034 g (0,13 mmol) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in 4 ml trockenem Methylenchlorid zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz mit

-84-

Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO₂; CH₂Cl₂-CH₃OH:98-2) gereinigt.

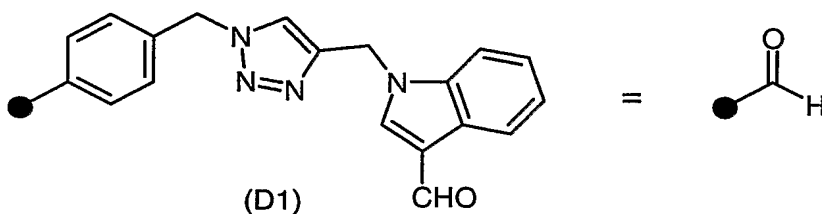
Ausbeute: 41 mg (66 %) weißer Feststoff.

- 5 Smp.: 58-62 °C; MS: m/z 518 (M⁺), 520 (M+2)⁺; IR (NaCl): 3348; 2929; 2816; 1656; 1554; 1499; 1241; 1027; 751. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.74 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2.41-2.50 (m, 2H, CH₂N); 2.58-2.66 (m, 4H, pip); 2.98-3.09 (m, 4H, pip); 3.53-3.60 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.82-6.93 (m, 4H, H-arom); 6.96-7.01 (m, 1H, H-arom); 7.21 (d, J=9.4 Hz, 1H, H-8); 7.35-7.48 (m, 3H, H-arom); 7.89-7.95 (m, 2H, H-arom); 8.01
10 (d, J=9.4 Hz, 1H, H-7); 8.51 (br t, J=4.8 Hz, 1H, NHCO); 8.58 (br t, J=5.3 Hz, 1H, NH).

ERSTELLUNG VON SUBSTANZBIBLIOTHEKEN DURCH FESTPHASENUNTERSTÜTZTE SYNTHESE:

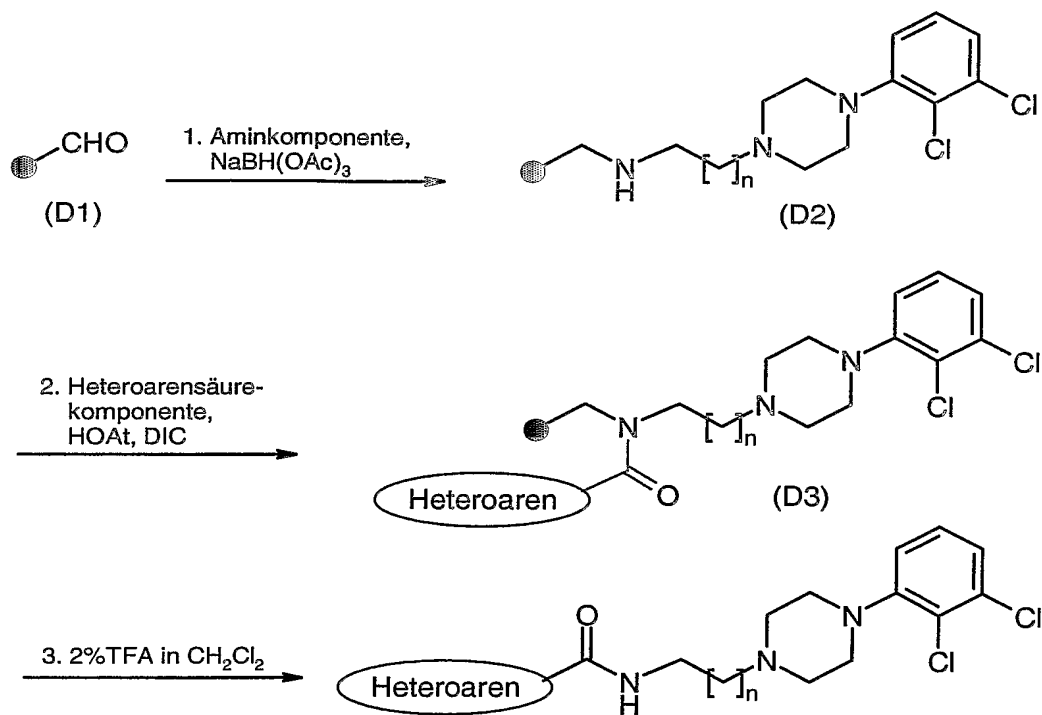
15

Die Erstellung einer Substanzbibliothek von Dopaminrezeptor-affinen Liganden durch festphasenunterstützte Synthese basiert auf Methoden, die in unserer Arbeitsgruppe entwickelt wurden und bereits beschrieben sind (Löber, S., et al. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1753-1755). Grundlage dieser Arbeit ist die Entwicklung neuartigen BAL-Linker, die zur
20 Synthese des FIMT-Harzes (Formyl-Indolyl-Methyl-Triazol) führte. Mit Hilfe dieses funktionalisierten Polystyrols konnten zwei Bibliotheken (Bibliothek 1 und Bibliothek 2) potenter Liganden synthetisiert werden:



-85-

Nachfolgend sind die einzelnen Reaktionsschritte der festphasenunterstützten Synthese von N-(ω-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)alkylheteroarylcarbamiden (Bibliothek 1 mit Beispiel 6-9, 18-21, 24-27, 31-38, 41-44) beschrieben.



Beispiel 6-9, 18-21, 24-27, 31-38, 41-44

- 5 Analog dieser Synthesesequenz wurden in Bibliothek 2 die Verbindungen Beispiel 13 , sowie Beispiel 50-68 hergestellt.

-86-

Herstellung der polymergebundenen Verbindung D2 (Schritt 1):*Polymergebundenes ω -(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)alkylamin*

- 0,100 g (1.043 mmol/g) FIMT-Harz (D1), 4 eq NaBH(AcO)₃ und eine Lösung von 4 eq der
5 Aminkomponent in 5 ml trockenem Methylenchlorid werden 24 Stunden bei
Raumtemperatur in einem Teflon-Reaktionsgefäß (PLS Organic Synthesiser; Rotation:
320/min) geschüttelt. Danach wird das Harz abfiltriert und je 3x folgenden Waschschritten
unterworfen: Methanol, Methanol-0,1 N HCl (9-1), Triethylamin (2%-ig in Methylenchlorid)
und Methylenchlorid. Das Harz wird nach dem letzten Waschvorgang im Zuge der
10 Filtration getrocknet.

Herstellung der polymergebundenen Verbindung D3 (Schritt 2):*Polymergebundenes N-(ω -(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-y)alkyl)heteroarencarbamid*

- 15 Das erhaltene Harz wird in 5 ml Methylenchlorid-DMF:9-1 suspendiert und mit 4 Eq Säure,
4 eq HOAt sowie 4.5 eq N,N'-Diisopropylcarbodiimid versetzt. Der Reaktionsansatz wird
48 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt, danach wird abfiltriert und je 3x gewaschen
mit DMF, Methanol sowie Dichlormethan und nach dem letzten Waschschriff in der Fritte
getrocknet.

20

Abspaltung der polymergebundenen Zielverbindungen Beispiel 6-9, 18-21, 24-27, 31-38, 41-44 sowie 13 und 50-68 (Schritt 3):*N-(ω -(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-y)alkyl)heteroarencarbamid*

- 25 Das erhaltene Harz wird mit 5 ml einer Lösung von 2%-iger Trifluoressigsäuren in
Methylenchlorid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Harz wird
filtriert, je 2x mit 3 ml Methanol und anschließend Methylenchlorid gewaschen. Filtrat und
Waschflüssigkeiten werden vereint, die Lösungsmittel evapuriert und dabei das Produkt
erhalten.

30

Charakterisierung der festphasensynthetisierten Substanzen:

Die analytische Überprüfung der durch festphasenunterstützte Synthese erhaltenen
Produkte erfolgte durch LC/MS-Analytik an einem Chromatographiesystem der Firma
Agilent (Binary Gradient System in Kombination mit der ChemStation Software) und der

-87-

massenspektrometrischen Bestimmung mit Hilfe eines Bruker Esquire 2000 ion-trap-Massenspektrometers (Ionisierung in einer APCI-Quelle).

Die chromatographische Trennung wurde durchgeführt auf einer Zorbax SB-C18-Säule (4.6 mm ID x 250 mm, 5 µm) mit einem Fließmittelsystem MeOH/0.1 N aq.HCO₂H im

- 5 Gradienten von 50/50 auf 90/10 bei einer Flussrate von 0.5 ml/min. Die Detektion erfolgte mittels Agilent UV/VIS-Detektor bei 254 nm.

VERBINDUNGEN DER SUBSTANZBIBLIOTHEKEN 1 und 2:

- 10 Alle Verbindungen der Substanzbibliotheken 1 und 2 wurden wie oben besprochen analytisch charakterisiert und in einem biologischen Screeningverfahren untersucht. Die vielversprechendsten Testverbindungen wurden anschließend einer detaillierten spektroskopischen Untersuchung unterworfen und durch weitergehende Rezeptorbindungsversuche charakterisiert.

15

VERBINDUNGEN VON BIBLIOTHEK 1:

Beispiel 6:

N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

20

Molekulargewicht (MG) (berechnet): 418,33; Masse (MS) (gefunden): 418,7 (M+1); Retentionszeit (T_R in [min]) : 11,2.

Beispiel 7:

25 *N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*

MG (ber): 432,36; MS (gef): 432,4; T_R: 12,0 min.

Beispiel 8:

30 *N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid*
Trifluoressigsäuresalz

MG (ber): 446,68; MS (gef): 446,5; T_R: 6,1 min.

-88-

IR (NaCl): 3410, 3318, 2954, 2849, 1778, 1670, 1635, 1555, 1514, 1452, 1198. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.74-1.80 (m, 2H, CH₂-CH₂-Npip); 1.89-1.95 (m, 2H, CONH-CH₂CH₂); 3.06-3.12 (m, 2H, CH₂Npip); 3.20-3.41 (m, 6H, pip); 3.52-3.58 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.69-3.72 (m, 2H, pip); 5.30 (br s, 1H, HNpip); 6.86-6.89 (m, 1H, Phenyl); 6-97-7.00 (m, 1H, H-6), 7.05 (s, 1H, H-3); 7.14-7.27 (m, 3H, Phenyl, H-5), 7.42 (s, 1H, HNCO), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H, H-4), 8.49 (d, J=6.7 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 9:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

10 *Trifluoressigsäuresalz*

MG (ber): 460,41; MS (gef): 460,0; T_R: 9,1 min.

15 IR (NaCl): 3407, 3326, 2948, 1773, 1671, 1558, 1514, 1451, 1199. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.46-1.54 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1.67-1.75 (m, 2H, CH₂-CH₂-Npip); 1.84-1.93 (m, 2H, CH₂Npip); 3.04-3.13 (m, 4H, CONH-CH₂CH₂, pip); 3.28-3.42 (m, 4H, pip); 3.49-3.54 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.70-3.74 (m, 2H, pip); 6.24 (br s, 1H, HNpip); 6.86-6.89 (m, 1H, Phenyl); 6-97-7.00 (m, 1H, H-6), 7.06 (s, 1H, H-3); 7.13-7.26 (m, 3H, Phenyl, H-5), 7.30 (s, 1H, HNCO), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H, H-4), 8.39 (d, J=6.4 Hz, 1H, H-7).

Beispiel 18:

N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid

MG (ber): 418,33; MS (gef): 418,7; T_R: 11,0 min.

Beispiel 19:

N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid

MG (ber): 432,36; MS (gef): 432,2; T_R: 8,4 min.

Beispiel 20:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid

MG (ber): 446,68; MS (gef): 446,1; T_R: 6,5 min.

Beispiel 21:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid

5 MG (ber): 460,41; MS (gef): 460,1; T_R: 14,3 min.

Beispiel 24:

N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid

10 MG (ber): 418,33; MS (gef): 418,5; T_R: 11,0 min.

Beispiel 25:

N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid

15 MG (ber): 432,36; MS (gef): 431,9; T_R: 9,9 min.

Beispiel 26:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid

Trifluoressigsäuresalz

20

MG (ber): 446,68; MS (gef): 446,0; T_R: 9,8 min.

IR (NaCl): 3325, 2961, 2851, 1779, 1671, 1631, 1548, 1452, 1201. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.74-1.85 (m, 2H, CH₂CH₂Npip); 1.95-2.06 (m, 2H, CONHCH₂CH₂); 3.03-3.12 (m, 2H, CH₂Npip); 3.14-3.23 (m, 2H, pip); 3.28-3.44 (m, 4H, pip); 3.51-3.70 (m, 4H, CH₂NHCO, pip); 6.70 (br s, 1H, HNpip); 6.97-6.99 (m, 1H, H-3); 6.99-7.01 (m, 1H, Phenyl); 7.17-7.23 (m, 2H, Phenyl); 7.24-7.26 (m, 1H, H-6), 7.65 (br s, 1H, HNCO); 8.01 (s, 1H, H-4), 8.14-8.27 (m, 1H, H-2), 8.45-8.57 (m, 1H, Hz, H-7).

30 **Beispiel 27:**

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid

Trifluoressigsäuresalz

MG (ber): 460,41; MS (gef): 460,0; T_R: 11,2 min.

-90-

IR (NaCl): 3326, 2948, 2861, 1778, 1672, 1631, 1548, 1452, 1200. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.48-1.59 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1.66-1.77 (m, 2H, CH₂CH₂Npip); 1.85-1.97 (m, 2H, CONHCH₂CH₂); 3.02-3.19 (m, 4H, CH₂Npip, pip); 3.26-3.35 (m, 2H, pip); 3.36-3.46 (m, 3H, pip); 3.47-3.58 (m, 1H, pip); 3.64-3.75 (m, 2H, CH₂NHCO); 6.73 (br s, 1H, HNpip);
5 6.96-6.98 (m, 1H, H-3); 6.98-7.00 (m, 1H, Phenyl); 7.17-7.24 (m, 4H, Phenyl, H-6, HNCO); 8.00-8.80 (m, 3H, H-4, H-2, H-7).

Beispiel 31:

N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ylcarbamid

10

MG (ber): 418,33; MS (gef): 417,9; T_R: 7,3 min.

Beispiel 32:

N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ylcarbamid

15

MG (ber): 436,39; MS (gef): 431,9; T_R: 8,6 min.

Beispiel 33:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ylcarbamid

20

MG (ber): 446,68; MS (gef): 446,3; T_R: 7,4 min.

Beispiel 34:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-a]pyridin-6-ylcarbamid

25

MG (ber): 460,41; MS (gef): 460,0; T_R: 6,0 min.

Beispiel 35:

N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

30

MG (ber): 422,36; MS (gef): 422,4; T_R: 7,2 min.

Beispiel 36:

N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

35

MG (ber): 436,39; MS (gef): 436,4; T_R: 6,3 min.

Beispiel 37:

- 5 *N*-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid Trifluoressigsäuresalz

MG (ber): 450,42; MS (gef): 450,5; T_R: 6,2 min.

- 10 IR (NaCl): 3407, 3328, 2956, 2867, 1776, 1669, 1631, 1578, 1534, 1451, 1197. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.73 (m, 2H, CH₂CH₂Npip); 1.84-1.89 (m, 4H, CONH-CH₂CH₂, H-5); 2.02-2.08 (m, 2H, H-6); 2.80-2.84 (m, 2H, H-4); 3.07-3.12 (m, 2H, CH₂Npip); 3.19-3.31 (m, 4H, pip); 3.38-3.48 (m, 4H, pip); 3.68-3.72 (m, 2H, CH₂NHCO); 4.11-4.15 (m, 2H, H-7); 6.50 (s, 1H, H-3); 6.96-6.98 (m, 1H, Phenyl); 7.16-7.26 (m, 3H, Phenyl, HNCO), 8.27 (br s, 1H, HNpip).
- 15

Beispiel 38:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid Trifluoressigsäuresalz

20

MG (ber): 464,44; MS (gef): 464,1; T_R: 6,4 min.

- IR (NaCl): 3412, 3327, 2951, 2865, 1779, 1669, 1631, 1578, 1533, 1452, 1198. ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ (ppm): 1.43-1.49 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1.63-1.67 (m, 2H, CH₂CH₂Npip); 1.81-1.90 (m, 4H, CONHCH₂CH₂, H-5); 2.03-2.05 (m, 2H, H-6); 2.80-2.83 (m, 2H, H-4); 3.03-3.12 (m, 4H, pip); 3.30 (t, J=11.7 Hz, 2H, CH₂Npip); 3.38-3.45 (m, 4H, pip); 3.69-3.73 (m, 2H, CH₂NHCO); 4.11-4.14 (m, 2H, H-7); 6.50 (s, 1H, H-3); 6.98-7.00 (m, 1H, Phenyl); 7.08 (br s, 1H, HNCO); 7.17-7.27 (m, 2H, Phenyl), 7.83 (br s, 1H, HNpip).
- 25

30 **Beispiel 41:**

N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid

MG (ber): 422,36; MS (gef): 421,9; T_R: 6,6 min.

Beispiel 42:

N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid

5

MG (ber): 450,42; MS (gef): 436,4; T_R: 5,9 min.

Beispiel 43:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid

10

MG (ber): 450,42; MS (gef): 450,5; T_R: 6,2 min.

Beispiel 44:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid

15

MG (ber): 464,44; MS (gef): 464,1; T_R: 10,8 min.

20

VERBINDUNGEN VON BIBLIOTHEK 2:**Beispiel 13:**

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

25

MG (ber): 486,42; MS (gef): 487,7; T_R: 19,3 min.

Die spektroskopischen Daten von Beispiel 13 sind außerdem auf Seite 63 beschrieben.

Beispiel 50:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

30

MG (ber): 476,41; MS (gef): 476,6; T_R: 17,2 min.

35

Beispiel 51:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

5 MG (ber): 437,55; MS (gef): 438,2; T_R: 18,5 min.

Beispiel 52:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

10

MG (ber): 514,38; MS (gef): 514,8; T_R: 18,2 min.

Beispiel 53:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

15

MG (ber): 475,52; MS (gef): 476,2; T_R: 19,7 min.

Beispiel 54:

20 *N*-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

MG (ber): 525,28; MS (gef): 526,0; T_R: 17,9 min.

Beispiel 55:

25 *N*-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

MG (ber): 480,82; MS (gef): 481,8; T_R: 17,9 min.

Beispiel 56:

30 *N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

MG (ber): 441,96; MS (gef): 442,4; T_R: 19,1 min.

Beispiel 57:

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-fluorpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

5 MG (ber): 464,37; MS (gef): 464,5; T_R: 17,4 min.

Beispiel 58:

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-fluorpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

10 MG (ber): 425,51; MS (gef): 426,2; T_R: 18,4 min.

Beispiel 59:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

15

MG (ber): 490,43; MS (gef): 490,7; T_R: 17,5 min.

Beispiel 60:

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

20

MG (ber): 451,57; MS (gef): 452,4; T_R: 18,7 min.

Beispiel 61:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

25

MG (ber): 528,4; MS (gef): 529,5; T_R: 18,1 min.

Beispiel 62:

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-2-ylcarbamid

30

MG (ber): 484,54; MS (gef): 490,2; T_R: 19,8 min.

Beispiel 63:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

5 MG (ber): 539,30; MS (gef): 540,0; T_R: 18,0 min.

Beispiel 64:

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

10 MG (ber): 500,44; MS (gef): 501,7; T_R: 19,4 min.

Beispiel 65:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

15 MG (ber): 494,84; MS (gef): 495,8; T_R: 17,9 min.

Beispiel 66:

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

20 MG (ber): 455,98; MS (gef): 456,4; T_R: 19,2 min.

Beispiel 67:

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

25 MG (ber): 478,34; MS (gef): 478,7; T_R: 17,4 min.

Beispiel 68:

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

30 MG (ber): 439,53; MS (gef): 440,2; T_R: 18,6 min.

BIOLOGISCHE AKTIVITÄT

Die biologischen Aktivitäten der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in Radioligandbindungsuntersuchungen ermittelt. Alle Radioligandexperimente wurden nach
5 von uns beschriebenen Methoden durchgeführt (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762). Für die Messung der Affinitäten zu den Rezeptoren der D2-Familie kamen Membranhomogenate von chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO-Zellen) zum Einsatz, die jeweils den humanen D2long-, den humanen D2short- (Hayes, G. et al. *Mol. Endocrinol.* **1992**, *6*, 920-926), den humanen D3- (Sokoloff, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *225*, 331-337) oder den humanen D4.4-Rezeptorsubtyp (Asghari, V. *J. Neurochem.* **1995**, *65*, 1157-1165) stabil exprimierten. Prinzipiell erfolgten die Bindungsassays durch Inkubation der Rezeptorhomogenate mit dem Radioligand [³H]Spiperone und der zu untersuchenden Verbindung in verschiedenen Konzentrationen. Die Ermittlung der Affinitäten zum D1-Rezeptor erfolgte mit nativen Membranhomogenaten, gewonnen aus
15 dem Striatum des Schweines, und dem D1-selektiven Radioliganden [³H]SCH 23390.

Die biologische Testung der durch festphasenunterstützte Synthese gewonnenen Substanzen erfolgte zuerst nach einem Screeningansatz. Dabei wurde die Fähigkeit der Testverbindungen untersucht, bei drei repräsentativen Konzentrationen den
20 Radioliganden von der Bindungsstelle des jeweiligen Rezeptorsubtyps zu verdrängen. Für die aussichtsreichsten Kandidaten wurden anschließend in umfassenden Dosis-Wirkungs-Untersuchungen die Bindungseigenschaften zu den verschiedenen Dopamin-Rezeptorsubtypen ermittelt sowie exemplarisch die Affinitäten zu den 5-HT1A-, 5-HT2- und α 1-Rezeptoren festgestellt.

25 Die Messung der Bindungsstärken der Verbindungen zu den Serotonin-Rezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 wurden nach von uns beschriebenen Methoden (Heindl, C. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3141-3152) durchgeführt. Dazu inkubierten wir Cortex-Membranpräparationen des Schweines mit den Radioliganden [³H]8-OH-DPAT (für 5-HT1A) oder [³H]Ketanserin (5-HT2) und den Verbindungen in verschiedenen
30 Konzentrationen. In gleicher Weise wurde die Affinität der Testverbindungen zum α 1-Rezeptor des Schweins untersucht, wobei porcine Cortex-Membranpräparationen und der α 1-selektive Radioligand [³H]Prazosin eingesetzt wurden.

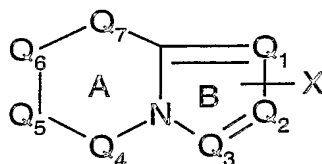
Alle im Dopaminrezeptor-Bindungsassay untersuchten Verbindungen zeigten gute bis sehr gute Affinitäten zu den Dopamin-Rezeptoren mit einer klaren Bindungspräferenz zu den Subtypen der D2-Familie. Unabhängig von der Partialstruktur ist dabei immer eine deutliche Selektivität zum D3-Rezeptor zu erkennen, der bei allen getesteten Verbindungen mit Ki-Werten zwischen 0.1 und ca 200 nM gebunden wurde.

Untersuchungen zur Bestimmung der intrinsischen Aktivität der Beispiolverbindungen wurden in einem Mitogenese-Assay in Anlehnung an die Literatur (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569; Bettinetti, L. et al. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4594-4597) durchgeführt. Dabei wurden verschiedenen Konzentrationen der zu untersuchenden Verbindung mit D3-Rezeptor exprimierenden Zellen inkubiert und anschließend die rezeptorvermittelte Stimulation der Mitogeneserate durch Einbau des radioaktiven Markers [³H]Thymidin gemessen. Agonistische, partialagonistische oder antagonistische Effekte wurden im Vergleich zur Wirkung des vollen Agonisten Quinpirol ermittelt.

Bei diesem Test zeigen die untersuchten Verbindung unterschiedliche intrinsische Effekte am D3-Rezeptor. So wiesen einige Beispiele keinen [³H]Thymidin-Einbau und sind somit als Antagonisten einzuordnen. Andere Verbindungen zeigen eine Stimulation des Rezeptors im Bereich von 11% - 35% und sind eher als schwach partialagonistisch zu bezeichnen, wohingegen eine dritte Gruppe von Substanzen mit einer intrinsischen Aktivität von 36-50% als Partialagonisten einzuordnen ist.

Ansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



Formel I

5

in der bedeuten:

A ist ein gesättigter oder aromatischer 6-gliedriger Ring;

10

B ist ein aromatischer 5-gliedriger Ring;

das aus A+B gebildete Heteroaren weist insgesamt höchstens drei ringbildende N-Atome und genau eine Gruppe X als Substituenten auf;

15

Q1, Q2 und Q3 sind jeweils unabhängig voneinander N, CH oder C-R1;

Q4 ist N-R, CH-R1' oder C-R1R1';

Q5, Q6 und Q7 sind unabhängig voneinander CH-R1' oder C-R1R1';

20

R1 ist jeweils ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino;

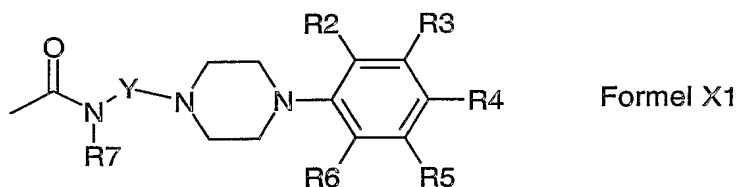
25

R1' fehlt, wenn Ring A aromatisch ist oder ist Wasserstoff, wenn Ring A gesättigt ist;

R fehlt, wenn Ring A aromatisch ist oder ist ausgewählt aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Phenylalkyl und Phenylsulfonyl, wenn Ring A gesättigt ist;

30

X ist eine an ein C-Atom eines aromatischen Rings A oder B gebundene Gruppe der allgemeinen Formel X1



5

wobei gilt:

Y ist eine unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 2-5 Kohlenstoffatomen oder eine Kette $-(CH_2)_o-Z-(CH_2)_p$, worin Z ausgewählt ist aus den Resten Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei o und p jeweils unabhängig voneinander den Wert 0, 1, 2 oder 3 haben und wobei die Summe aus o und p höchstens 3 ist;

15

R2, R3, R4, R5 und R6 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenylalkyl, Phenoxy, Phenylalkyloxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Phenylalkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino, wobei zwei benachbarte Reste R2, R3, R4, R5 und R6 auch gemeinsam mit den C-Atomen des Phenylrings an die sie gebunden sind, einen sauerstoffhaltigen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden können;

20

R7 ist Wasserstoff, Alkyl oder Phenylalkyl;

25

in Form der freien Base, deren physiologisch akzeptable Salze sowie möglicher Enantiomere und Diastereomere,

mit der Maßgabe, daß ausgenommen sind,

30

(a) Verbindungen, in denen der Heterocyclus ein Pyrazolo[1,5-a]pyridin ist, das als einzigen Substituenten die Gruppe X, aber keinen Substituenten R1 trägt, wobei für X gilt: R2 = Methoxy; R3, R4, R5, R6 und R7 sind jeweils Wasserstoff und

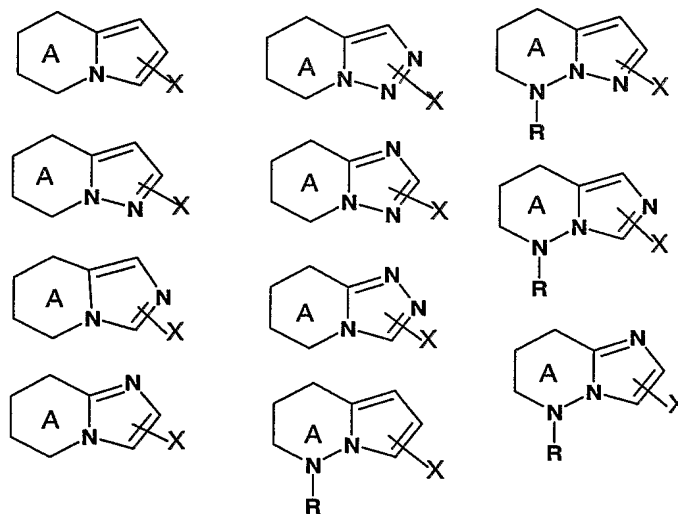
5

- (i) Y = Ethylen, n-Propylen oder n-Butylen oder
- (ii) Y = n-Pentylen und X ist in 2- oder 3-Position mit dem Pyrazolo[1,5-a]pyridin-Kern verknüpft

(b) Die Verbindung N-4-(4-(2-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-7-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylcarbamid.

10

2. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ausgewählt aus der Gruppe



15

wobei gilt:

der Ring A ist jeweils gesättigt oder aromatisch;

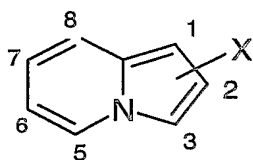
20

die ringbildenden C-Atome der Ringe A und B können jeweils unabhängig voneinander mit R1 substituiert sein;

R, R1 und X haben die Bedeutung wie in Anspruch 1 beschrieben.

25

3. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin Y eine Gruppe $-(CH_2)_n-$ mit $n=4$ oder 5 darstellt.
4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R₇ Wasserstoff ist.
5. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche mit der allgemeinen Formel II



Formel II

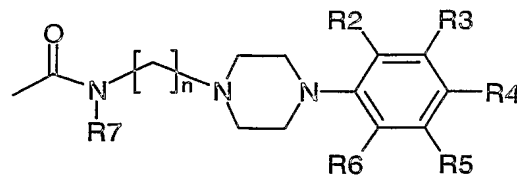
in der bedeuten:

der Substituent X ist mit einer beliebigen Position 1-3 und 5-8 des Indolizins verknüpft und stellt eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X₁ dar wie in den vorherigen Ansprüchen beschrieben;

das Indolizin kann in den Positionen 1-3 und 5-8 außer X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R₁ tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, wobei X mit der 1-, 2-, oder 3-Position des Indolizins verknüpft ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-6, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X₂

102



Formel X2

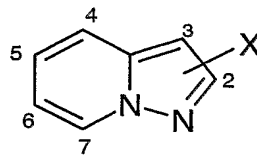
darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 5-7, wobei wenigstens einer der beiden Substituenten R2 und R3 ein Halogenatom oder eine Methoxygruppe darstellt oder wobei R2 und R3 gemeinsam mit dem Phenylrest, an den sie gebunden sind ein Chroman oder Dihydrobenzofuran bilden, während R4 Wasserstoff repräsentiert.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4, mit der allgemeinen Formel III



Formel III

in der bedeuten:

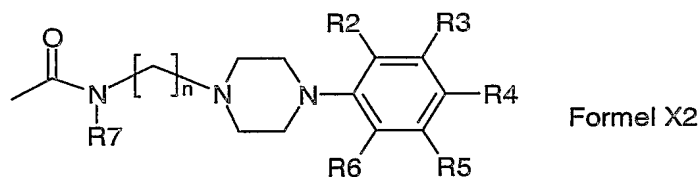
der Substituent X ist mit einer beliebigen Position 2-7 des Pyrazolo[1,5-a]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 dar, wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 beschrieben;

das Pyrazolo[1,5-a]pyridin kann in den Positionen 2-7 außer X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R1 tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

10. Verbindungen nach Anspruch 9, wobei die Gruppe X mit den Positionen 2, 5 oder 6 des Pyrazolo[1,5-a]pyridins verbunden ist.

11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 9-10, wobei das
Pyrazolo[1,5-a]pyridin in Position 5 einen Methoxy- oder Trifluormethyl-Rest
und/oder in Position 6 ein Halogenatom trägt.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 9-11, wobei X eine Gruppe der
allgemeinen Formel X2



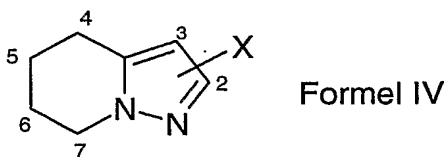
darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 9-12, wobei R4 Wasserstoff repräsentiert und die Substituenten R2 und R3 ausgewählt sind aus der Gruppe Halogen, Alkyl, Alkyloxy, Phenylalkyloxy, Alkylthio, Trifluoromethyl, Cyano oder Nitro oder wobei die beiden Substituenten R2 und R3 gemeinsam einen Chroman oder Dihydrobenzofuranring bilden.

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4 mit der allgemeinen Formel IV



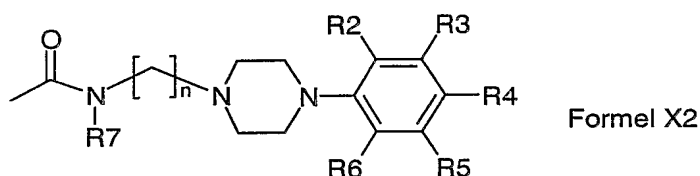
in der bedeuten:

der Substituent X ist mit den Positionen 2 oder 3 des 4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridins verknüpft und stellt eine Gruppe mit der

allgemeinen Formel X1 dar wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 beschrieben;

das 4,5,6,7-Tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin kann in den Positionen 2-7 außer der Gruppe X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R1 tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 13-14, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



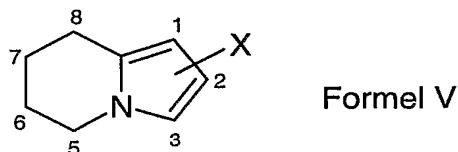
darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 14-15, wobei R4 Wasserstoff repräsentiert und wobei mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ein Halogenatom oder eine Methoxygruppe ist.

17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4 mit der allgemeinen Formel V

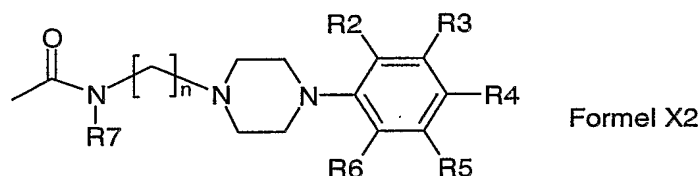


in der bedeuten:

der Substituent X ist mit den Positionen 1, 2 oder 3 des 5,6,7,8-Tetrahydroindolizins verknüpft und stellt eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 dar wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 beschrieben;

das 5,6,7,8-Tetrahydroindolizin kann in den Positionen 1-3 und 5-8 außer der Gruppe X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R1 tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkylloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

18. Verbindungen nach Anspruch 17, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



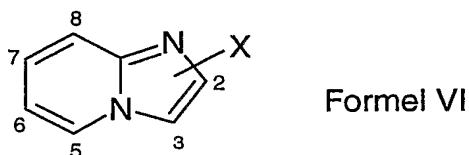
darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

19. Verbindungen nach einem der Ansprüche 17-18, wobei R4 Wasserstoff repräsentiert und mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ein Halogenatom oder eine Methoxygruppe ist.

20. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4 mit der allgemeinen Formel VI

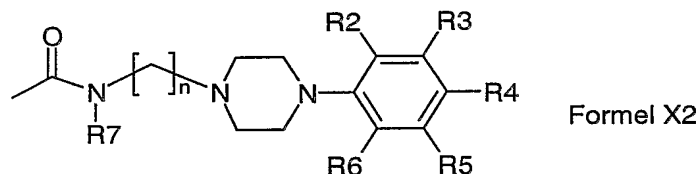


in der bedeuten:

der Substituent X ist mit den Positionen 2-3 oder 5-8 des Heteroarenkerns verknüpft und stellt eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 dar wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 beschrieben;

der Heteroarenkern der Formel VI kann in den Positionen 2-3 und 5-8 außer der Gruppe X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R1 tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

21. Verbindungen nach Anspruch 20, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



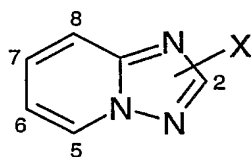
darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

22. Verbindungen nach einem der Ansprüche 20-21, wobei R4 Wasserstoff repräsentiert und mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ein Halogenatom oder eine Methoxygruppe ist.

23. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4 mit der allgemeinen Formel VII



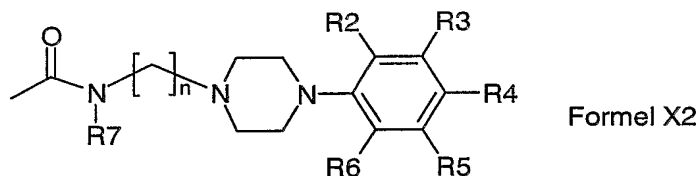
Formel VII

in der bedeuten:

der Substituent X ist mit den Positionen 2 oder 5-8 des Heteroarenkerns verknüpft und stellt eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 dar wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 beschrieben;

der Heteroarenkern der Formel VII kann in den Positionen 2 und 5-8 außer der Gruppe X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R1 tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

24. Verbindungen nach Anspruch 23, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



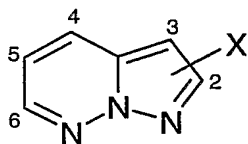
darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

25. Verbindungen nach einem der Ansprüche 23-24, wobei R4 Wasserstoff repräsentiert und mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ein Halogenatom ist.

26. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4 mit der allgemeinen Formel VIII



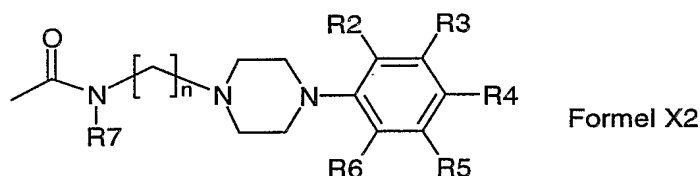
Formel VIII

in der bedeuten:

der Substituent X ist mit den Positionen 2-6 des Heteroarenkerns verknüpft und stellt eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 dar wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 beschrieben;

der Heteroarenkern der Formel VIII kann in den Positionen 2-6 außer der Gruppe X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R1 tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

27. Verbindungen nach Anspruch 26, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



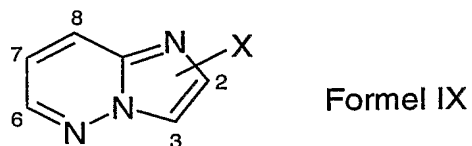
darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

28. Verbindungen nach einem der Ansprüche 26-27, wobei R4 Wasserstoff repräsentiert und mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ein Halogenatom ist.

29. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-4 mit der allgemeinen Formel IX

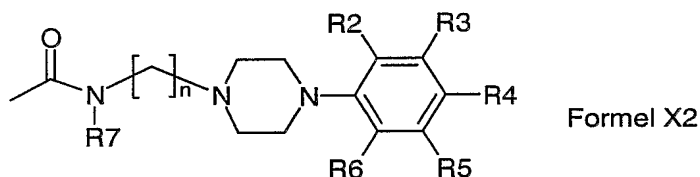


in der bedeuten:

der Substituent X ist mit den Positionen 2-3 und 6-8 des Heteroarenkerns verknüpft und stellt eine Gruppe mit der allgemeinen Formel X1 dar wie in einem der Ansprüche 1, 3 oder 4 beschrieben;

- 5 der Heteroarenkern der Formel IX kann in den Positionen 2-3 und 6-8 außer der Gruppe X noch einen oder mehrere weitere Substituenten R1 tragen, die ausgewählt sind aus Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkenyl, Alkinyl, Phenyl, Phenoxy, Halogen, Trifluormethyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Cyano, Nitro, Amino, Carboxy, Sulfo, Sulfamoyl, 10 Sulfonylamino, Alkylaminosulfonyl und Alkylsulfonylamino.

30. Verbindungen nach Anspruch 29, wobei X eine Gruppe der allgemeinen Formel X2



15

darstellt, in der gilt:

n ist 4 oder 5;

R2, R3, R4, R5, R6 und R7 sind Reste, wie in Anspruch 1 beschrieben.

20

31. Verbindungen nach einem der Ansprüche 29-30, wobei R4 Wasserstoff repräsentiert und mindestens einer der Substituenten R2 und R3 ein Methoxyrest oder ein Halogenatom ist.

25

32. Verbindung, ausgewählt aus

- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-1-ylcarbamid
 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
 N-4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
 N-4-(4-(2,3-Difluorphenyl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
 N-4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid

30

- N-4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylindolizin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-2-ylcarbamid
5 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-1-cyano-2-methylindolizin-3-ylcarbamid
N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
10 N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-Phenylpiperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Methylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Biphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
15 N-4-(4-(2-Ethoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Benzyloxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Methylmercaptophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
20 N-4-(4-(2-Fluorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Cyanophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
25 N-4-(4-(2-Nitrophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(3-Chlor-2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
30 N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dimethylphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
35

- N-4-(4-(Chroman-8-yl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,4-Dimethoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
5 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
10 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
15 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
20 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
25 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
30 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-methoxycarbonylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-methoxycarbonylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
35

- N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-methoxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
5 N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-5-trifluormethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
10 N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
15 N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-6-fluorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
20 *trans*-N-(4-((4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
trans-N-(4-((4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
25 N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
30 N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
trans-N-(4-((4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid

- trans*-N-(4-((4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)methyl)cyclohex-1-yl)methyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyridin-3-ylcarbamid
- N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- 5 N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- 10 N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-brompyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-3-chlorpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- 15 N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-ylcarbamid
- N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- 20 N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- N-5-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)pentylpyrazolo[1,5-*a*]pyridin-6-ylcarbamid
- 25 N-2-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)ethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- N-3-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- 30 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyridin-2-ylcarbamid

N-5-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-
a]pyridin-2-ylcarbamid

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-
a]pyridin-2-ylcarbamid

5 N-2-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)ethyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-
a]pyridin-3-ylcarbamid

N-3-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)propyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-
a]pyridin-3-ylcarbamid

10 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-
a]pyridin-3-ylcarbamid

N-5-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)pentyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-
a]pyridin-3-ylcarbamid

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-a]pyridin-2-
ylcarbamid

15 N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-a]pyridin-2-
ylcarbamid

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlor-2-methylimidazo[1,2-
a]pyridin-3-ylcarbamid

20 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylimidazo[1,2-a]pyridin-6-
ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridin-2-
ylcarbamid

N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylpyrazolo[1,5-b]pyridazin-2-
ylcarbamid

25 N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlorimidazo[1,2-b]pyridazin-
2-ylcarbamid

N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-chlor-2-phenylimidazo[1,2-
b]pyridazin-3-ylcarbamid

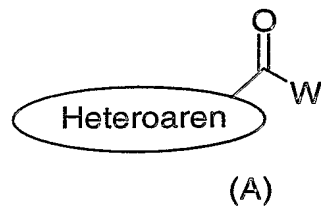
30 33. Verbindungen gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche als Arzneimittel.

34. Pharmazeutische Zusammensetzung umfassend eine oder mehrere der
Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche und ein
pharmazeutisch akzeptables Hilfsmittel.

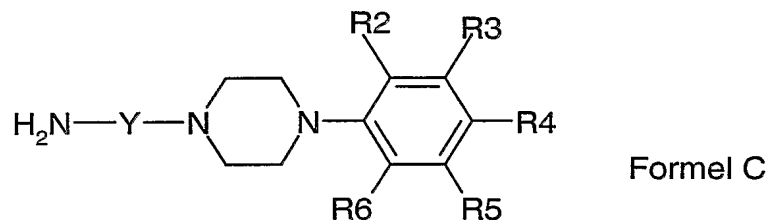
35. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen.
- 5 36. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Störungen des Urinaltrakts.
- 10 37. Verwendung einer Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen aus der Gruppe Psychosen, Schizophrenie, Angststörungen, Zwangsstörungen, Drogenabhängigkeit, depressive Störungen, Arzneimittel-induzierte extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom, Schlafstörungen, Übelkeit, kognitive Störungen, männliche erektile Dysfunktion,
- 15 Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Glaukoma, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus, Schlaganfall und urinale Inkontinenz,
- 20 38. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittel zur Behandlung von Schizophrenie, depressiven Störungen, L-Dopa- oder Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Restless-Leg-Syndrom, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) oder urinale Inkontinenz verwendet werden.
- 25 39. Methode zur Behandlung einer ZNS-Erkrankung oder einer Störung des Urinaltrakts bei einem Säuger, gekennzeichnet durch Verabreichung einer oder mehrerer Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-32 an einen Säuger, der einer solchen Behandlung bedarf.
- 30 40. Methode nach Anspruch 39, wobei die Erkrankung oder Störung ausgewählt ist aus der Gruppe der Psychosen, Schizophrenie, Angststörungen, Zwangsstörungen, Drogenabhängigkeit, depressive Störungen, Arzneimittel-induzierte extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen, Morbus Parkinson, Segawa-Syndrom, Tourette-Syndrom, Restless-Leg Syndrom,
- 35 Schlafstörungen, Übelkeit, kognitive Störungen, männliche erektile

Dysfunktion, Hyperprolaktinämie, Hyperprolaktinom, Glaukoma, Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Autismus, Schlaganfall und urinale Inkontinenz.

- 5 41. Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-32 durch Umsetzung eines Säurederivats A



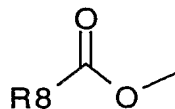
- 10 mit einer freien Base der allgemeinen Formel C



wobei gilt:

W ist ausgewählt aus OH, Cl, Br oder einer Gruppe

15



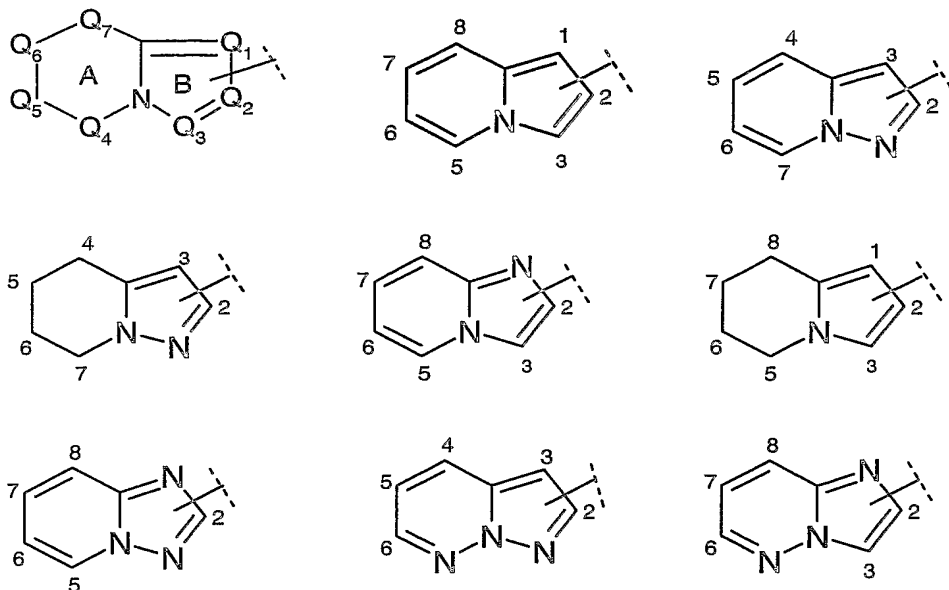
20

in der R8 für Alkyl steht;

Heteroaren steht jeweils für eine Gruppe, die ausgewählt ist aus

25

117



5

worin

A, B, Q1, Q2, Q3, Q4, Q5, Q6 und Q7 jeweils die Bedeutung haben, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert und wobei die durchkreuzte Bindung bei den Heteroarenen für eine Bindung der Gruppe $-C(O)-W$ an ein ringbildendes C-Atom eines aromatischen Rings des Heteroarens steht;

10

die Heteroarene jeweils einen oder mehrere weitere Substituenten R1 oder R tragen können, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert;

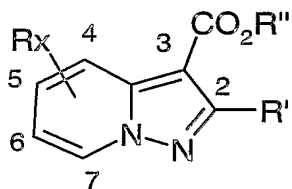
15

Y, R2, R3, R4, R5 und R6 jeweils die Bedeutung haben, wie in den vorhergehenden Ansprüchen definiert,

20

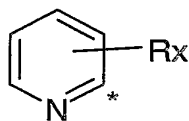
und wobei für den Fall, dass der Substituent W eine Hydroxygruppe ist, die entsprechende Säuregruppe vor der Umsetzung mit der freien Base der allgemeinen Formel C durch Zugabe von einem oder mehreren Aktivierungsreagenzien aktiviert wird.

42. Herstellung eines Carbonsäurederivats eines Pyrazolo[1,5-a]pyridins mit der allgemeinen Formel



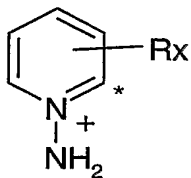
5

durch Umsetzung eines Pyridins der Formel

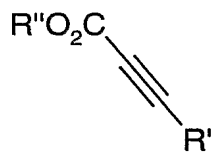


10

mit O-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin zu einem N-Aminopyridin der Formel



und anschließender Cycloadditionsreaktion mit einem Propiolsäureester der Formel



15

worin Rx für 0, 1, 2, 3 oder 4 gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus Halogen, Alkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Hydroxyalkyl, Cyano, Trifluormethyl und Alkyloxycarbonyl steht, * eine unsubstituierte CH-Gruppe kennzeichnet und worin R' ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Phenyl und Alkyloxycarbonyl und worin R'' Alkyl repräsentiert.

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/008240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D471/04 A61K31/496

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/028728 A (ACS TIBOR ; BIELIK ATTILA (HU); KISS BELA (HU); BORZA ISTVAN (HU); DOM) 10 April 2003 (2003-04-10) claims 1-15	1-42
X	WO 2004/024878 A (GRUNDT PETER ; NEWMAN AMY (US); GOV T OF THE U S A AS REPRESENTATIVE OF THE U S A) 25 March 2004 (2004-03-25) claim 1	1-42
X	EP 0 496 692 A (ESPANOLA PROD QUIMICOS) 29 July 1992 (1992-07-29) Anspruch 1 und Zusammenfassung	1-42

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

18 November 2005

30/11/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/008240

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **39, 40**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 39 and 40 relate to a method for treatment of the human or animal body (EPC Article 52(4)), the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/008240

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03028728	A	10-04-2003	HU	0103987 A2	28-05-2003
WO 2004024878	A	25-03-2004	AU	2003267201 A1	30-04-2004
			CA	2498936 A1	25-03-2004
EP 0496692	A	29-07-1992	ES	2027898 A6	16-06-1992
			JP	4321677 A	11-11-1992
			PT	97510 A	31-01-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008240

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
C07D471/04 A61K31/496

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/028728 A (ACS TIBOR ; BIELIK ATTILA (HU); KISS BELA (HU); BORZA ISTVAN (HU); DOM) 10. April 2003 (2003-04-10) Ansprüche 1-15	1-42
X	WO 2004/024878 A (GRUNDT PETER ; NEWMAN AMY (US); GOV T OF THE U S A AS REPRESENTATIVE) 25. März 2004 (2004-03-25) Anspruch 1	1-42
X	EP 0 496 692 A (ESPANOLA PROD QUIMICOS) 29. Juli 1992 (1992-07-29) Anspruch 1 und Zusammenfassung	1-42

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

30/11/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wolf, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/008240

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 39, 40
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 39 und 40 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/008240

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03028728	A	10-04-2003	HU	0103987 A2	28-05-2003
WO 2004024878	A	25-03-2004	AU	2003267201 A1	30-04-2004
			CA	2498936 A1	25-03-2004
EP 0496692	A	29-07-1992	ES	2027898 A6	16-06-1992
			JP	4321677 A	11-11-1992
			PT	97510 A	31-01-1992